UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017 2017 TOU3 1532

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Sarah BEREND

Le 24 Avril 2017

Etat nutritionnel et troubles métaboliques chez les patients cirrhotiques chroniques : influence de la mise en place d'un TIPS

Analyse rétrospective chez 50 patients suivis dans le service d'Hépato-Gastro-Entérologie du CHU de Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Pierre GOURDY

JURY

Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY

Monsieur le Professeur Patrick RITZ

Assesseur

Madame le Docteur Emilie MONTASTIER

Président

Assesseur

Suppléant





TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doven Honoraire Doven Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Professeur Honoraire associé Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire

M. LAZORTHES Yves M. CHAP Hugues M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard M. PUEL Pierre M. ESCHAPASSE Henri M GEDEON André M PASQUIF M M. RIBAUT Louis M. ARLET Jacques M. RIBET André M. MONROZIES M. M. DALOUS Antoine M DUPRE M M FABRE Jean M DUCOS Jean M. LACOMME Yves M. COTONAT Jean M. DAVID Jean-Frédéric Mme DIDIER Jacqueline Mme LARENG Marie-Blanche M BERNADET M. REGNIER Claude M. COMBELLES M. REGIS Henri M. ARBUS Louis M. PUJOL Michel M. ROCHICCIOLI Pierre M. RUMEAU Jean-Louis M. BESOMBES Jean-Paul M SUC Jean-Michel M. VALDIGUIE Pierre M. BOUNHOURE Jean-Paul M. CARTON Michel Mme PUEL Jacqueline M. GOUZI Jean-Louis M. DUTAU Guy M. PASCAL J.P. M. SALVADOR Michel M. BAYARD Francis M. LEOPHONTE Paul M. FABIÉ Michel M. BARTHE Philippe M. CABARROT Etienne M. DUFFAUT Michel M. ESCAT Jean M. ESCANDE Michel

M. PRIS Jacques M. CATHALA Bernard

M. ROUGE Daniel

Professeur Honoraire Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

M. BAZEX Jacques M. VIRENQUE Christian M. CARLES Pierre M. BONAFÉ Jean-Louis M. VAYSSE Philippe M. ESQUERRE J.P. M. GUITARD Jacques M LAZORTHES Franck M. ROQUE-LATRILLE Christian M. CERENE Alain M. FOURNIAL Gérard M. HOFF Jean M. REME Jean-Michel M. FAUVEL Jean-Marie M. FREXINOS Jacques M CARRIERE Jean-Paul M. MANSAT Michel M. BARRET André M. ROLLAND M. THOUVENOT Jean-Paul M. CAHUZAC Jean-Philippe M. DELSOL Georges M ABBAI Michel M. DURAND Dominique M. DALY-SCHVEITZER Nicolas M. RAILHAC M. POURRAT Jacques M. QUERLEU Denis M. ARNE Jean-Louis M FSCOURROU Jean M. FOURTANIER Gilles M. LAGARRIGUE Jacques M. PESSEY Jean-Jacques M. CHAVOIN Jean-Pierre M. GERAUD Gilles M. PLANTE Pierre M. MAGNAVAL Jean-François M. MONROZIES Xavier M. MOSCOVICI Jacques Mme GENESTAL Michèle M. CHAMONTIN Bernard M. SALVAYRE Robert M. FRAYSSE Bernard M. BUGAT Roland M. PRADERE Bernard

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis

Professeur CONTÉ Jean Professeur MURAT

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur MANELFE Claude

Professeur LOUVET P.

Professeur SARRAMON Jean-Pierre

Professeur CARATERO Claude

Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard

Professeur COSTAGLIOLA Michel

Professeur ADER Jean-Louis

Professeur LAZORTHES Yves

Professeur LARENG Louis

Professeur JOFFRE Francis

Professeur BONEU Bernard

Professeur DABERNAT Henri

Professeur BOCCALON Henri

Professeur MAZIERES Bernard Professeur ARLET-SUAU Elisabeth

Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard

Professeur ARBUS Louis

Professeur CHAMONTIN Bernard Professeur SALVAYRE Bernard

Professeur MAGNAVAL Jean-François

Professeur ROQUES-LATRILLE Christian

Professeur MOSCOVICI Jacques

Professeur Jacques LAGARRIGUE

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

	nelle et 1ère classe		classe
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		DOLLTDAIN Is an Obsistants	Médanian Ofafanla

POUTRAIN Jean-Christophe

Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen: E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H. 2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-F

Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie Urologie-Andrologie M. BUJAN Louis (C. E)

Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire M BUSCAIL Louis Hépato-Gastro-Entérologie

M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie

M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie M. COURBON Frédéric Biophysique

Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie

M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

M. DELABESSE Eric Hématologie Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) Anatomie Pathologie M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie M. ELBAZ Meyer Cardiologie M GALINIER Michel Cardiologie

M. GLOCK Yves (C.E) Chirurgie Cardio-Vasculaire

M. GOURDY Pierre Endocrinologie

M. GRAND Alain (C.E.) Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention

M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis Chirurgie plastique Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie Mme HANAIRE Hélène (C.E) Endocrinologie M. KAMAR Nassim Néphrologie M. LARRUE Vincent Neurologie M. LAURENT Guy (C.E) Hématologie M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie

M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation Mme MARTY Nicole Bactériologie Virologie Hygiène

M. MASSIP Patrice (C.E) Maladies Infectieuses Anesthésiologie Réanimation M. MINVILLE Vincent

M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile

M. RITZ Patrick Nutrition M. ROCHE Henri (C.E) Cancérologie M. ROLLAND Yves Gériatrie M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie M. SAILLER Laurent Médecine Interne M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie M. SENARD Jean-Michel Pharmacologie M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail

M. SOULIE Michel (C.E) Urologie

Chirurgie Digestive M. SUC Bertrand

Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie

Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique

M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie M. ACCADBLED Franck Chirurgie Infantile M. ARBUS Christophe Psychiatrie M. BERRY Antoine Parasitologie M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie M. BOUNES Vincent Mme BOURNET Barbara

M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire M. CHAYNES Patrick Anatomie M. DECRAMER Stéphane Pédiatrie

M DELOBEL Pierre Mme DULY-BOUHANICK Béatrice Thérapeutique M. FRANCHITTO Nicolas Addictologie M. GALINIER Philippe Chirurgie Infantile M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio Chirurgie Plastique

M. HUYGHE Eric

Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel

M. LAFFOSSE Jean-Michel

Mme LAPRIE Anne M. LEGUEVAQUE Pierre M. MARCHEIX Bertrand M. MAURY Jean-Philippe Mme MAZEREEUW Juliette M MEYER Nicolas

M. MUSCARI Fabrice M. OTAL Philippe M. ROUX Franck-Emmanuel

Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia

M. TACK Ivan

M. VERGEZ Sébastien M. YSEBAERT Loic

Médecine d'urgence Gastro-entérologie

Maladies Infectieuses Anatomie Pathologique

Urologie Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

Radiothérapie

Chirurgie Générale et Gynécologique Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Cardiologie Dermatologie Dermatologie Chirurgie Digestive Radiologie Neurochirurgie

Gériatrie et biologie du vieillissement

Physiologie

Oto-rhino-laryngologie

Hématologie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN 37, allées Jules Guesde - 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL 133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H. M.C.U. - P.H

Bactériologie Virologie Hygiène M. APOIL Pol Andre Immunologie Mme ABRAVANEL Florence Mme ARNAUD Catherine Epidémiologie Mme BASSET Céline Cytologie et histologie M BIFTH Fric Génétique M. CAMBUS Jean-Pierre Hématologie

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie Mme CANTERO Anne-Valérie Biochimie Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie Mme CARFAGNA Luana Nutrition Pédiatrie Mme CASSAING Sophie Parasitologie Mme CASSOL Emmanuelle Biophysique M. CAVAIGNAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie Mme CAUSSE Elizabeth Biochimie

Mme CONCINA Dominique M. CHAPUT Benoit Anesthésie-Réanimation Chirurgie plastique et des brûlés

M. CHASSAING Nicolas Génétique M. CONGY Nicolas Immunologie Mme COURBON Christine Mme CLAVE Danielle Pharmacologie Bactériologie Virologie Mme DAMASE Christine Pharmacologie M. CLAVEL Cvril Biologie Cellulaire Mme de GLISEZENSKY Isahelle Mme COLLIN Laetitia Physiologie Cytologie

Mme DE MAS Véronique Mme COLOMBAT Magali Anatomie et cytologie pathologiques Hématologie

M CORRE Jill

Mme DELMAS Catherine Bactériologie Virologie Hygiène Hématologie M. DUBOIS Damien Bactériologie Virologie Hygiène M. DE BONNECAZE Guillaume Anatomie M. DUPUI Philippe Physiologie M. DEDOUIT Fabrice Médecine Légale M. FAGUER Stanislas Néphrologie M. DELPLA Pierre-André Médecine Légale

Mme FILLAUX Judith Parasitologie M. DESPAS Fabien Pharmacologie Pédiatrie M. GANTET Pierre Biophysique M. EDOUARD Thomas

Mme GENNERO Isabelle Biochimie Mme ESQUIROL Yolande Médecine du travail Mme GENOUX Annelise Biochimie et biologie moléculaire Mme EVRARD Solène Histologie, embryologie et cytologie

Mme GALINIER Anne M HAMDI Safouane **Biochimie** Nutrition Mme HITZEL Anne Biophysique Mme GARDETTE Virginie Epidémiologie

M. IRIART Xavier Parasitologie et mycologie M. GASQ David Physiologie

Mme GRARE Marion Mme JONCA Nathalie Biologie cellulaire Bactériologie Virologie Hygiène M. KIRZIN Sylvain Chirurgie générale Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline Anatomie Pathologique

Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse Mme GUYONNET Sophie Nutrition Pharmacologie

M. LAURENT Camille Anatomie Pathologique M. HERIN Fabrice Médecine et santé au travail

M. I. HERMUSIER Thibault Mme INGLIENEAU Cécile **Biochimie** Cardiologie Mme MONTASTIER Emilie Nutrition M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire M MONTOYA Richard Physiologie M. LEANDRI Roger Biologie du dével. et de la reproduction

Mme MORFAU Marion Physiologie M LEPAGE Benoit Biostatistiques et Informatique médicale Mme NOGUEIRA M.L. Biologie Cellulaire Mme MAUPAS Françoise Biochimie

M. PILLARD Fabien Physiologie M. MIEUSSET Roger Biologie du dével. et de la reproduction Mme PUISSANT Bénédicte Immunologie Mme NASR Nathalie Neurologie

Mme RAYMOND Stéphanie Bactériologie Virologie Hygiène Mme PERIQUET Brigitte Nutrition Mme SABOURDY Frédérique Mme PRADDAUDE Françoise Biochimie Physiologie

Mme SAUNE Karine Bactériologie Virologie M. RIMAILHO Jacques Anatomie et Chirurgie Générale

M. RONGIERES Michel M. SILVA SIFONTES Stein Réanimation Anatomie - Chirurgie orthopédique M. SOLER Vincent Ophtalmologie Mme SOMMET Agnès Pharmacologie M. TAFANI Jean-André Biophysique Mme VALLET Marion Physiologie

M TREINER Emmanuel M. VERGEZ François Hématologie Immunologie Mme TREMOLLIERES Florence

Biologie du développement Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie Mme VAYSSE Charlotte Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry M. BISMUTH Michel Médecine Générale

M. BISMUTH Serge Médecine Générale Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale Mme ESCOURROU Brigitte Médecine Générale

M.C.U. Médecine générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEROUIL Yves Dr CHICOULAA Bruno Dr IRI-DELAHAYE Motoko Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre Dr ANE Serge Dr BIREBENT Jordan

Remerciements

A Madame le Pr Hélène HANAIRE

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour votre sens de la pédagogie et votre expertise.

Vous m'avez fait confiance en me proposant le poste de médecin référent du secteur d'éducation thérapeutique ces derniers mois. Je vous en remercie. Votre présence et votre écoute ont été très appréciables dans les moments de guestionnements.

Veuillez recevoir ici toute ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Pr Pierre GOURDY

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse.

Votre expertise, votre faculté d'analyse et de synthèse m'ont été d'une grande aide pendant ce travail mais aussi au cours de vos enseignements et de vos interventions pendant tout mon internat. Votre disponibilité auprès des patients et des internes malgré vos nombreuses occupations est remarquable.

Je vous remercie pour votre patience et votre relecture attentive.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon admiration et de ma plus profonde estime.

A Monsieur le Pr Christophe BUREAU

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez faite en me proposant ce travail.

La qualité de prise en charge des patients cirrhotiques chroniques, souvent fragiles, est au centre de vos préoccupations. J'ai pu apprécier votre rigueur et votre investissement de par mon immersion dans les dossiers des études cliniques.

Je vous remercie pour votre disponibilité.

Veuillez recevoir ici mes remerciements et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Pr Patrick RITZ

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Vos enseignements en classe-inversée et la plateforme de formation en ligne MOOC ont suscité mon intérêt particulier.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Dr Emilie MONTASTIER

Tu me fais l'honneur de ta participation à ce jury de thèse.

Lorsque j'étais Externe, puis ensuite Interne tu m'as transmis ta passion pour notre spécialité et tu m'as fait découvrir la recherche scientifique.

Je te remercie pour ta disponibilité, ton écoute bienveillante et tes enseignements au sein de l'hôpital, au laboratoire de recherche et en dehors.

Reçois ici l'expression de mon amitié et de toute ma reconnaissance.

Je tiens à remercier les personnes qui m'ont aidé à réaliser ce travail :

A Laurent, pour tes conseils et ta disponibilité. Je te remercie pour ta sérénité face à cette masse de données dont je ne pensais pas initialement que nous arriverions à tirer quelque chose.

A l'équipe de recherche d'hépato-gastroentérologie, infirmières et attachés de recherche clinique qui m'ont accueilli et m'ont aidé à m'y retrouver au milieu de tous ces dossiers.

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel des différents services dans lesquels j'ai réalisé mes années d'internat :

A l'équipe de Nutrition où j'ai fini mon externat et fait mes premiers pas en tant qu'interne, à l'équipe de l'UTNC pour sa disponibilité et ses enseignements.

A l'équipe de Diabétologie, dans les différents secteurs, qui travaillent dans la bonne humeur et dans l'intérêt des patients au quotidien. Je suis contente de pouvoir continuer à travailler avec vous.

A l'équipe d'Endocrinologie, pour sa convivialité et ses pauses café-chocolat!

A l'équipe de Néphrologie de Tarbes, ils m'ont bien chouchouté quand j'avais le pied dans le plâtre et fait rêver d'une vie au pied des Pyrénées!

A l'équipe de Gériatrie, qui m'ont transmis un peu de leur patience avec ces patients qui perdent la tête!

A l'équipe d'Endocrinologie Pédiatrique.

Je tiens à remercier les chefs de cliniques et mes co-internes qui m'ont accompagné tout le long de mon internat.

Caroline S, externe tu m'avais donné envie de faire de l'éducation thérapeutique et de la diabéto.

Fred j'ai très apprécié travailler avec toi, on a bien « rigolé » même si on a eu des moments difficiles. Je suis bien contente qu'on puisse continuer à travailler ensemble !

Solange, tu m'as réconciliée avec l'endocrino, ton optimisme et ta sérénité au quotidien m'impressionne.

Camille, merci pour ta réassurance, tes petits cadeaux « bio-bio », et ta bonne humeur qui rayonne.

Emilie L, merci pour le coaching, ta disponibilité pour les conférences et les débriefings téléphoniques.

Merci aussi à Caroline L, Charlotte et Alexandre

Céline M, tu es un exemple pour moi, merci pour tes petites fiches remplas et tes conseils.

Magaly, toujours souriante, jamais tu ne te plains, merci pour ces supers moments passés ensemble, contente de pouvoir toujours compter sur toi!

Claire, mon acolyte de l'internat, je te remercie d'avoir fait avec mon bazar, mes goûters, mon manque de confiance en moi... J'apprécie de travailler avec toi, nos nombreux papotages qui font

que la journée passe plus (trop) vite et toutes tes idées de changement... Tu vas encore devoir me supporter pendant 2 ans...

Nathalie, on s'est rencontré sur une histoire de « jeûne et de pingouins », toujours optimiste c'est agréable !

Blandine, nos relations n'ont pas toujours été faciles mais quand tu es de bonne humeur nous partageons de bons moments.

Céline A, je suis fière d'avoir une copine cardiologue comme toi et j'admire ta détermination. Peutêtre un jour travaillerons-nous ensemble dans le 65 ?

De très bons moments passés avec vous tous : Aline, Sophie, Mohamed (et son amour particulier pour les articles...), Marie-Astrid, Anne, Matthieu, Eva, Anne, Elise, Anna, Leila, Antoine, Pierre, Yara, Mélanie, Hélène D, Pauline G, Julia, Julie, Gisèle, Ayria, Pauline H...

Je tiens à remercier également tous les copains pour les super moments partagés au pied d'un caillou, à la montagne ... ou tout simplement autour d'une bonne bouffe.

Mandou, quel que soit la distance, autour d'une plaquette de chocolat, au bout d'une corde, au coin d'un crash ou les skis aux pieds, rien ne nous empêche de papoter. Merci pour tes petites séances d'ostéo, les « whats app » et ton amitié.

Elo, tu veilles toujours sur moi, merci pour ton amitié et nos soirées filles.

Julie, tes boucles d'oreilles de la « suerte » ont surement un effet mystique.

Max, Martin, Olivier, Mika, Loic, Ximé, Guillaume, Mag, Gé, Tania, Elsa, Fabienne, Ludo, Fab, Astrid, Hélène, Lucie, Greg, les petits lous... que de bons moments passés ensemble!

Je tiens également à remercier ma famille

Mes parents pour leur soutien et leur bienveillance. A ma mère qui a toujours souhaité que je devienne médecin afin que j'aie un métier passionnant. A mon père qui est toujours disponible pour m'apporter son aide.

Mon frère, Matthias, et mes sœurs, Manon et Fanny, pour notre complicité et leur présence dans les moments difficiles que nous avons eu à traverser ensemble.

Mes grands-parents, pour leur gentillesse et leur générosité. Une pensée pour ceux qui sont partis plus tôt.

Eliette, pour sa présence et sa disponibilité en toute circonstance, ainsi que sa tolérance envers mes extravagances.

Mes oncles et tantes, mes cousins et ma belle-famille pour les bons moments partagés ensemble.

Enfin, François, tu es mon rayon de soleil au quotidien, même s'il y a parfois des nuages ou de la tempête, la météo s'améliore toujours! La thèse terminée on devrait avoir peut-être avoir plus de temps pour découvrir et sillonner les montagnes, les falaises, les chaos de bloc, les chemins et les plages d'ici et d'ailleurs?

Table des matières

1 ^{ère} partie	Cirrhose et complications métaboliques associées	6
1. Cirr	hose : définitions et diagnostic	7
1.1.	Définition	7
1.2.	Diagnostic	8
2. Mo	difications nutritionnelles et métaboliques associées à la cirrhose	11
2.1.	Etat de malnutrition/dénutrition et sarcopénie	11
2.2.	Etiologies de la malnutrition/dénutrition	12
2.3.	Métabolisme du glucose et insulinorésistance	15
2.4.	Modification du métabolisme lipidique	25
2.5.	Modification du métabolisme des protéines.	26
2.6. énerg	Modifications du profil de sécrétion des adipocytokines : impact sur le métabolisme étique et l'évolution de la cirrhose	26
3. Pris	e en charge thérapeutique de la cirrhose et de ses complications	28
3.1.	Histoire naturelle de la cirrhose et alternatives thérapeutiques de prise en charge	28
3.2.	Anastomose portosystémique intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS)	32
2ème parti	e : Travail personnel	44
INTROD	JCTION	45
MATERII	EL ET METHODES	. 46
1. F	rotocole 1 : Etude clinique EHM/EHC	. 46
	rotocole 2 : Etude clinique NCT00222014 « TIPS avec prothèses couvertes vs paracentè fusion d'albumine pour le traitement de l'ascite récidivante »	
3. E	tude rétrospective basée sur les données recueillies dans 2 études cliniques :	
	difications métaboliques et nutritionnelles associées à la pose de TIPS »	
	NTS	
	ION	72
CONCLL	CION ET DEDCDECTIVES	01

LISTE DES ABBREVIATIONS

BIA: impédancemétrie

DEXA: « Dual Energy X-Ray Absorptiometry»

DH: diabète hépatogène

DM : donnée manquante

EHC: encéphalopathie hépatique liée à la cirrhose

FFM: « Fat Free Mass »

FM: « Fat Mass »

GH: hormone de croissance

GIP: glucose-dependent insulinotropic peptide

GLP-1: glucagon-like peptide-1

GPC: gradient porto-cave

HDL: « high density lipoprotein »

HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose

HOMA-IR: «Homeostasis Model Assessment of insulin resistance »

HTGL: triglycérides lipase hépatique

HTP: hypertension portale

IGF-1: insulin-like growth factor-1

IGFBP: protéine porteuse de l'IGF-1

IMC : index de masse corporelle

LDL: « low density lipoprotein»

MFA: « Mid arm Fat Area » ouAire de la masse grasse au niveau d'une coupe transversale

réalisée à mi-bras

MG: masse grasse

MM: masse maigre

MMA: « Mid arm Muscle Area » ou Aire musculaire au niveau d'une coupe transversale

réalisée à mi-bras

NAFLD: « Non-alcoholic fatty liver disease », cirrhose d'origine métabolique

TIPS: anastomose portosystémique intrahépatique transjugulaire

TG: triglycérides

VLDL: « very low density lipoprotein»

VO: varices œsophagiennes

1^{ère} partie : Cirrhose et complications métaboliques associées

1. Cirrhose : définitions et diagnostic

1.1. Définition

La cirrhose est définie histologiquement par une désorganisation diffuse de l'architecture hépatique, avec une fibrose annulaire délimitant des nodules d'hépatocytes en amas, appelés nodules de régénération (1). Lorsque leur évolution est prolongée (au moins 10 à 20 ans d'évolution), toutes les maladies chroniques du foie, quelles qu'en soient leurs causes, peuvent aboutir à la constitution d'une cirrhose.

En France, la prévalence des cirrhoses est estimée entre 2000 et 3000 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants. L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans. Elle est reconnue comme une Affection de Longue Durée par la Haute Autorité de Santé compte-tenu de la morbi-mortalité importante qu'elle engendre. En effet, le nombre de décès liés à la cirrhose est estimé à 15000 par an en France (2).

La cirrhose est le plus souvent d'origine plurifactorielle. Les étiologies les plus fréquentes chez l'adulte sont représentées par une consommation excessive d'alcool (50 à 75%), une infection chronique par le virus de l'hépatite C (15 à 25%) ou B (5%), ou une stéatohépatite non alcoolique survenant fréquemment dans le cadre d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2 (2).

Les transformations histologiques hépatiques au cours des maladies chroniques du foie sont caractérisées par :

- La constitution de fibrose qui s'étend progressivement et s'organise de façon arciforme, finissant par délimiter des nodules de régénération.
- La constitution de shunts vasculaires entre, d'une part, les branches de la veine porte et de l'artère hépatique et, d'autre part, les veines centrolobulaires.
- Une altération des capillaires sinusoïdes, qui bordent les travées hépatocytaires à l'état physiologique. L'endothélium vasculaire perd ses fenestrations et du tissu collagène s'accumule dans l'espace de Disse (physiologiquement délimité par les travées d'hépatocytes et l'endothélium). Lorsque la cirrhose est constituée, les hépatocytes perdent leur connections physiologiques avec les structures biliaires et vasculaires.

Ces modifications sont en grande partie responsables des perturbations des fonctions hépatiques et du développement de l'hypertension portale.

Sur le plan macroscopique, en fonction du stade évolutif et de la cause de la maladie, le foie peut être de taille augmentée, normale ou diminuée. Sa consistance devient ferme ou dure. Ses contours sont généralement irréguliers. Compte tenu de la possible coexistence de zones hypertrophiées avec des zones atrophiées, il devient dysmorphique. Il est caractérisé sémiologiquement par un bord antérieur « tranchant ».

Sur le plan microscopique, en fonction de la cause de la maladie chronique du foie, des lésions associées telles qu'une stéatose ou des infiltrats inflammatoires abondants (hépatites virales chroniques B et C, hépatites auto immunes, intoxication alcoolique, stéato-hépatite métabolique...) sont retrouvées.

1.2. Diagnostic

1.2.1. Diagnostic histologique

Le diagnostic de la cirrhose repose sur un examen histologique qui permet d'authentifier la fibrose. Il nécessite la réalisation d'une biopsie hépatique réalisée par voie percutanée ou par voie transjugulaire, en particulier pour limiter le risque hémorragique (surtout si taux de prothrombine < 50% ou numération de plaquettes < 50.10°/l) ou en cas d'ascite volumineuse. Outre l'affirmation du diagnostic, la biopsie permet également d'identifier certaines lésions surajoutées ou d'évaluer l'activité inflammatoire.

Afin de déterminer le degré de fibrose hépatique, il existe également des méthodes non invasives, quasi systématiquement utilisées pour valider l'indication de la biopsie, telles que l'élastométrie (Fibroscan®, analyse d'une onde d'ultrasons propagée au sein du parenchyme hépatique) ou une combinaison de tests biologiques sanguins de type Fibrotest®, permettant une estimation semi-quantitative du degré de fibrose. A ce jour, ces dernières ne sont cependant recommandées par l'HAS que dans le cadre des cirrhoses secondaires à une hépatite C chronique (3).

1.2.2. Diagnostic clinico-biologique

En pratique courante, la biopsie hépatique n'est pas indispensable pour porter le diagnostic devant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et échographiques convergents suggérant fortement l'existence d'une cirrhose.

La cirrhose entraine le plus souvent une insuffisance hépatique et une hypertension portale qui se traduisent par des signes cliniques et des anomalies biologiques assez caractéristiques (cf. Tableau 1). Cependant, il arrive parfois que l'examen clinique et les examens biologiques hépatiques soient pris en défaut et considérés comme normaux.

	Signes d'insuffisance hépato-cellulaire	Signes d'hypertension portale
Examen clinique	- Angiomes stellaires prédominants à la	- Ascite
	partie supérieure du thorax	- Circulation veineuse
	- Erythrose palmaire	collatérale (dilatation des
	- Ongles blancs	veines sous-cutanées
	- Ictère conjonctival ou cutané	abdominales)
	- Fœtor hepaticus	- Splénomégalie
	- Troubles de la conscience (initialement	
	une inversion du rythme nycthéméral et	
	un asterixis puis confusion, et, à un stade	
	plus avancé troubles de la vigilance)	
	- Hypogonadisme chez l'homme	
Examens	- Diminution du taux plasmatique des	- Signes d'hypersplénisme :
biologiques	facteurs de la coagulation : taux de	Diminution fluctuante et
	prothrombine et facteur V	modérée de la numération
	- Elévation de l'INR	sanguine des plaquettes et des
	- Diminution de l'albuminémie	leucocytes, éventuelle anémie.
	- Elévation de la bilirubinémie	

Tableau 1. Signes cliniques et biologique associées à la cirrhose d'après Abrégé d'hépatogastro CDU-HGE, Masson 2009 (1).

1.2.3. Examens d'imagerie non invasifs

L'échographie abdominale transpariétale, associée à un examen doppler des vaisseaux hépatiques, constitue l'examen d'imagerie de 1ère intention. Les anomalies échographiques hépatiques associées à la cirrhose sont représentées par une irrégularité des contours du foie, une dysmorphie (atrophie de certains secteurs et hypertrophie d'autres secteurs) et un parenchyme iso ou hyperéchogène. Parfois, des macronodules de régénération peuvent être visibles au sein du parenchyme hépatique. L'hypertension portale se traduit échographiquement par une augmentation de la taille de la rate, une ascite et la présence de voies de dérivation veineuses collatérales. En cas d'hypertension portale sévère, le flux sanguin peut être inversé dans la veine porte.

La tomodensitométrie et l'imagerie par résonnance magnétique sont des examens de 2^{ème} intention.

L'endoscopie œsogastroduodénale fait partie du bilan initial afin de rechercher des signes d'hypertension portale à type de varices oesophagiennes et/ou gastriques et de déterminer leur sévérité (grade).

1.2.4. Cirrhose compliquée/Complications associées à la cirrhose

A un stade précoce, la cirrhose est généralement asymptomatique.

A un stade plus avancé, du fait de l'apparition d'une insuffisance hépato-cellulaire marquée et/ou d'une hypertension portale sévère, les complications suivantes peuvent survenir :

- Une ascite
- Des infections bactériennes (infections respiratoires, urinaires, cutanées ou du liquide d'ascite)
- Des hémorragies digestives (principalement liées à une rupture de varices œsophagiennes et/ou gastriques)
- Une encéphalopathie hépatique
- Un syndrome hépato-rénal
- Un carcinome hépato-cellulaire : risque de survenue de 1 à 5% par an.

Elles peuvent survenir de façon combinée, successive ou simultanée. Certaines menacent le pronostic vital et constituent une urgence de prise en charge.

1.2.5. Scores de sévérité de la cirrhose

Afin d'évaluer la sévérité et le pronostic de la cirrhose, des scores tels que le score de Child Pugh (1964, modifié en 1973, Pugh *et* al) ou le score de MELD peuvent être utilisés.

Le Score de Child-Pugh (cf. Tableau 2) permettait initialement d'évaluer le risque opératoire de prise en charge de varices œsophagiennes, puis, plus récemment, il a été utilisé pour stratifier les patients en attente d'une transplantation hépatique.

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade selon West- Haven)	Absente	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	<40

Tableau 2. Score de Child Pugh. Le score de Child Pugh correspond à la somme des points pour tous les items. Plus le score est élevé plus la cirrhose est sévère : classe A (5 à 6 points), classe B (7 à 9 points) et classe C (10 à 15 points) (1,2).

2. Modifications nutritionnelles et métaboliques associées à la cirrhose

La cirrhose s'accompagne de nombreux désordres nutritionnels et métaboliques qui contribuent à l'altération de la qualité de vie et à la diminution de la survie.

2.1. Etat de malnutrition/dénutrition et sarcopénie

La malnutrition est définie comme un état nutritionnel pathologique (sous-alimentation, suralimentation et/ou mauvaise assimilation des nutriments, vitamines et oligoéléments). Elle résulte habituellement d'une alimentation mal équilibrée en quantité et/ou en qualité.

La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme, conduisant à un bilan énergétique négatif. Ce déséquilibre est responsable de pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères (définition HAS). L'évaluation de l'état nutritionnel repose sur des approches anthropométriques, biologiques, l'utilisation d'index et parfois l'évaluation précise des ingesta. Habituellement, des critères permettent de différencier la dénutrition de la dénutrition sévère. Cependant, la cirrhose constitue un contexte métabolique particulier et, tant la définition de la dénutrition que l'évaluation de l'état nutritionnel du sujet cirrhotique sont particulièrement difficiles.

L'évaluation de l'état nutritionnel associé à la cirrhose doit en effet prendre en compte les paramètres suivants :

- Insuffisance hépato-cellulaire qui conduit à une diminution de la synthèse des protéines nutritionnelles (albumine, préalbumine, transferrine...)
- Biais d'évaluation du poids et de la composition corporelle, cliniquement ou à l'aide d'outils spécifiques (impédancemétrie, DEXA...), en raison de la surcharge hydrosodée (ascite, œdèmes périphériques)
- Biais de mesure des plis cutanés en raison de la variabilité inter-observateur
- Biais d'évaluation par les enquêtes nutritionnelles ou les différents index, lié à la fiabilité du recueil des informations et à la variabilité inter-observateur.

La dénutrition est généralement définie comme l'association d'une sarcopénie (diminution de la masse musculaire avec réduction de la force musculaire) et une adipopénie (diminution de la masse grasse sous-cutanée et viscérale) (4).

Au vu de ces éléments, la prévalence de la malnutrition/dénutrition est très variable d'une étude à l'autre. Elle concernerait plus de la moitié des patients cirrhotiques (5–11). Elle apparait comme corrélée à la sévérité de la cirrhose et peut atteindre 60% des patients avec une cirrhose de grade CHILD C. Elle serait plus fréquente chez les patients présentant une cirrhose alcoolique qu'en cas de cirrhose liée à d'autres étiologies (12).

La malnutrition est associée à une augmentation de la survenue de la plupart des complications liées à la cirrhose (4,7), à une diminution de la survie (6,13–15) et à un moins bon pronostic après transplantation (4,16).

La sarcopénie est caractérisée par une diminution de la masse musculaire. Elle peut être évaluée cliniquement à l'aide du pli cutané tricipital, de la circonférence brachiale ou de la force musculaire déterminée à l'aide du « Grip test ». Actuellement, grâce à l'imagerie médicale (TDM ou IRM), elle est déterminée de manière plus objective et plus reproductible en mesurant la surface des muscles à partir d'une coupe transversale passant au niveau de la 3ème vertèbre lombaire. Sa prévalence est estimée entre 40 et 70% en fonction des études (17,18) et elle constitue un facteur de risque indépendant de mortalité (19). Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans la pathogénèse de la sarcopénie au cours de la cirrhose tels qu'une altération de la différenciation et de la prolifération des cellules satellites (précurseurs impliquées dans le maintien des myocytes) ou un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines. Cependant, les résultats des études menées chez les patients cirrhotiques ou dans des modèles animaux sont contradictoires et ne permettent pas de conclure précisément (4).

La prise en charge de la malnutrition et de la sarcopénie pourrait non seulement permettre d'améliorer le statut nutritionnel du patient, mais également d'améliorer sa fonction hépatique, de diminuer l'incidence des complications associées à la cirrhose et d'améliorer globalement son pronostic.

2.2. Etiologies de la malnutrition/dénutrition

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet état de malnutrition/dénutrition restent à l'heure actuelle incomplètement élucidés.

L'implication de plusieurs facteurs a été évoquée :

- Une diminution des ingesta qui pourrait être liée, au moins en partie, à une tendance anorexique favorisée par une dysgueusie, une perception de satiété plus précoce, un ralentissement de la digestion, une diminution du volume gastrique, des nausées, mais également par la iatrogénie des traitements ou des régimes hyposodés (qui diminuent la palatabilité des aliments) (9,20).
- Une augmentation de la dépense énergétique.
- Un syndrome de malabsorption (21).
- Une altération du stockage énergétique post-prandial sous forme de glycogène et une augmentation des besoins en protéines pour alimenter la néoglucogénèse (20).
- Un état inflammatoire chronique

Les hospitalisations récidivantes pour prise en charge des complications liées à la cirrhose sévère aggraveraient également cet état de dénutrition.

2.2.1. Ingesta insuffisants

Les patients cirrhotiques assurent généralement des apports énergétiques et protidiques insuffisants (6,22,23). Une étude récente, basée sur une cohorte de large effectif de patients cirrhotiques en attente de transplantation, a montré que seulement un quart des patients avaient des apports protidiques suffisants, en accord avec les recommandations (soit >1,2 g/kg/jour). Des apports protidiques insuffisants (<0,8 g/kg/j) étaient associés à une augmentation de la mortalité dans cette période d'attente de la greffe (HR ajusté : 1,8 ; IC95% : 1,2 - 2,7) (24).

Le traitement par paracentèses itératives aggraverait la dénutrition protidique. Le liquide d'ascite est un exsudat au contenu quantitativement (calories) et qualitativement (acides aminés, protéines, lipides et glucides) intéressant. Lors des ponctions d'ascite, la perte protido-énergétique dans le liquide de ponction favorise une aggravation de l'état nutritionnel avec une majoration du catabolisme protidique. En effet, dans une étude récente, Sorrentino et al ont montré qu'à 12 mois de suivi, les ponctions d'ascite étaient associées à une aggravation de la cirrhose évaluée par les scores de CHILD et de MELD, à une diminution du périmètre brachial et du pli cutané tricipital et au niveau biologique à une diminution de la synthèse protéique (albuminémie, préalbuminémie, transférinnémie) (25). Dans la même étude, une prise en charge nutritionnelle adaptée (pauvre en sel, 30 à 35 kcal/kg/j et 1,2 à 1,3 g/kg/j de protéines), constituée en partie d'un complément nutritionnel oral contenant des acides aminés branchées et, pour certains pateints, associés à une nutrition entérale, améliorait la morbi-mortalité, la cirrhose et certains paramètres clinicobiologiques (circonférence brachiale, albuminémie) par rapport à l'absence de prise en charge.

2.2.2. Modification de la dépense énergétique journalière

Les données concernant la dépense énergétique de repos sont contradictoires d'une étude à l'autre. Elle a été rapportée alternativement comme étant diminuée (hypométabolisme), constante ou augmentée (hypermétabolisme) (26–28).

Les mécanismes responsables d'une situation d'hypermétabolisme restent incompris. Muller et al ont montré, par la mise en évidence d'une corrélation significative entre les deux paramètres, qu'une augmentation de l'activité béta-adrénergique pourrait expliquer près de 25% de l'hypermétabolisme (29). Richardson et al ont quant à eux observé que les patients cirrhotiques sont caractérisés par des réserves énergétiques (sous forme de tissu adipeux) et une masse musculaire diminuées par rapport à des sujets témoins (30). En outre, ces patients présentaient une augmentation de l'oxydation des lipides en situation de jeûne par

comparaison aux sujets sains et, en période post-prandiale, une capacité plus importante que les témoins à orienter leur métabolisme vers l'oxydation des glucides. Un épuisement plus rapide des réserves en glycogène pourrait expliquer ces observations. Muller et al ont également retrouvé une augmentation du métabolisme lipidique (oxydation des lipides) et une diminution du métabolisme glucidique à jeun associés à la cirrhose (31). Par ailleurs, Ockenga et al ont observé une corrélation positive entre les taux plasmatiques de leptine liée et la dépense énergétique chez le cirrhotique (l'élévation de la leptinémie pourrait donc expliquer l'augmentation de la dépense énergétique de repos) (32).

Dans tous les cas, l'évaluation de la dépense énergétique revêt un caractère particulièrement intéressant car l'existence d'un hypermétabolisme serait associé à une diminution de la survie après transplantation hépatique (16). Malheureusement, les formules prédictives estimant la dépense énergétique journalière, telles que la formule de Harris et Benedict, ne seraient pas adaptées pour les patients cirrhotiques, une variabilité d'au moins 10% étant retrouvée chez plus de 50% des patients (20,27,31,33).

2.2.3. Dysfonction intestinale

La cirrhose est également associée à un dysfonctionnement intestinal qui pourrait contribuer aux complications spécifiques de la cirrhose et, en particulier, à un état de malnutrition/dénutrition avec altération importante de la qualité de vie.

Kalaitzakis et al se sont particulièrement intéressés aux troubles gastro-intestinaux du sujet cirrhotique. Ces derniers regroupent une sensation de pesanteur gastrique, des éructations, des épisodes de diarrhée ou de constipation, et des douleurs abdominales (34). Ils concernent plus de la moitié des patients cirrhotiques et sont plus sévères que ceux présentés par la population générale en termes de retentissement sur la qualité de vie (35).

Tout d'abord, Aqel *et* al ont observé une diminution significative du volume gastrique postprandial et une augmentation de l'inconfort gastrique postprandial chez des patients cirrhotiques ascitiques par rapport à des témoins, ce qui pourrait expliquer en partie les nausées et l'anorexie (36). L'inconfort gastrique, le volume gastrique à jeun et les ingesta étaient améliorés après prise en charge de l'ascite par paracentèse.

Par ailleurs, les examens complémentaires retrouvent un retard significatif de vidange gastrique et un allongement significatif de la durée du transit dans l'intestin grêle. Cependant, d'autres études ont retrouvé des résultats contradictoires, la vidange gastrique était normale voire accélérée (37). Plusieurs facteurs semblent pourtant impliqués dans le retard de vidange gastrique, tout particulièrement une tendance à l'hyperglycémie et des modifications hormonales telles qu'une augmentation postprandiale des taux plasmatiques d'insuline et de ghréline (cf 2.3.3).

La littérature récente suggère d'autre part l'existence d'une association entre cirrhose et syndrome de malabsorption intestinale. Une étude métabolomique des selles a permis d'observer une altération du métabolisme lipidique intraluminal digestif avec une malabsorption des acides gras (acide linoléique et palmitoléique) lipophosphatidylcholines, ces anomalies étant susceptibles de contribuer à malnutrition/dénutrition du patient cirrhotique (38). Ces modifications seraient expliquées, entre autres hypothèses, par une altération de la fonction exocrine du pancréas (diminution de l'excrétion de la lipase pancréatique et de la phospholipase A2), d'une part, et par une altération de la fonction biliaire (diminution de la synthèse et de la sécrétion de sels biliaires), d'autre part. De plus, ces dysfonctionnements s'associent à une dysbiose intestinale qui modifierait directement le métabolisme des sels biliaires et des enzymes pancréatiques. Une autre étude a également incriminé la diminution de la sécrétion des sels biliaires devant une malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles chez les patients ayant une hépatopathie chronique et un ictère (39). Par ailleurs, il est classiquement admis que la cirrhose alcoolique s'accompagne d'une insuffisance exocrine.

Enfin, la perméabilité intestinale pourrait être altérée chez certains patients cirrhotiques, particulièrement chez ceux qui présentent des infections bactériennes (40). La physiopathologie complexe de ce dysfonctionnement de la barrière intestinale reste à élucider. Plusieurs facteurs interviendraient tels que l'abus d'alcool (altération des jonctions serrées par l'alcool et ses métabolites), l'existence d'un œdème interstitiel secondaire à l'hypertension portale, une dysbiose intestinale associée à une prolifération bactérienne accrue (37). L'altération de la perméabilité intestinale favoriserait le passage de produits bactériens, ADN bactérien et lipotoxines, entrainant une augmentation du risque de péritonite mais également un risque accru d'insuffisance rénale (41) et d'encéphalopathie hépatique (37).

2.3. Métabolisme du glucose et insulinorésistance

Le foie constitue un véritable carrefour métabolique pour l'organisme. Au cours de la cirrhose, le métabolisme du glucose est altéré, ce qui va entrainer des déséquilibres hyperglycémiques parfois importants. En fonction des études, la prévalence du pré-diabète (hyperglycémie à jeun ou intolérance au glucose au cours d'une HGPO) varie de 60 à 80 % et celle du diabète varie de 20 à 70% parmi les patients cirrhotiques (42,43).

2.3.1. Absorption intestinale du glucose.

Il n'existe pas de données convaincantes dans la littérature concernant d'éventuels troubles de l'absorption intestinale du glucose chez le patient cirrhotique.

2.3.2. Capture du glucose par le foie, les muscles et le tissu adipeux.

2.3.2.1. Capture hépatique.

Les résultats rapportés dans la littérature concernant la capture hépatique de glucose sont discordants. Shmueli et al avaient observé que la capture hépatique du glucose, évaluée par une méthode de clamp chez des patients cirrhotiques, n'était pas diminuée (44). A l'inverse, Kruszynska et al avaient démontré, par des techniques utilisant du glucose radiomarqué per os ou par voie IV, que la capture et l'utilisation du glucose par le foie était diminuée lors du premier passage hépatique (45). Plus tard, Imano et al ont confirmé ces derniers résultats, la capture hépatique de glucose après charge orale étant diminuée de presque 50% (46). Cette baisse serait liée à deux phénomènes. D'une part, le débit de perfusion hépatique est diminué car les shunts porto-systémiques et porto-sus-hépatiques entrainent une « déportalisation », ce qui fait que la quantité de glucose qui entre dans le foie est diminuée. D'autre part, le transfert de glucose de la circulation vers les hépatocytes est altéré. En effet, le foie fait l'objet d'une augmentation de « capillarisation », c'est-à-dire une altération des fenestrations physiologiques des cellules endothéliales, et d'une accumulation de matériel dans l'espace de Disse des sinusoïdes faisant obstacle au transfert du glucose. De plus, le nombre des hépatocytes fonctionnels est diminué. Or, le déterminant principal de l'absorption du glucose au niveau hépatique est le gradient de concentration du glucose entre les capillaires sinusoïdes et les hépatocytes. L'ensemble de ces changements altèrent le gradient du glucose. Afin de maintenir une capture de glucose équivalente à celle du sujet sain, il conviendrait donc que le gradient glycémique soit plus élevé (47). Récemment, Taguchi et al, ont eux aussi retrouvé une diminution de la capture hépatique du glucose chez des sujets cirrhotiques (et ce quel que soit leur statut glycémique) par rapport à des sujets témoins, en utilisant la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique (48). L'analyse en sous-groupe en fonction du statut glycémique a retrouvé une diminution significative de la capture hépatique de glucose des patients cirrhotiques diabétiques par rapport à celle des témoins, alors qu'il n'a pas été retrouvé de différence entre les non-diabétiques et les témoins ainsi qu'entre les pré-diabétiques et les témoins.

2.3.2.2. Capture de glucose insulinodépendante au niveau musculaire et du tissu adipeux

La plupart des études retrouvent une altération et une diminution de la capture périphérique du glucose tant au niveau musculaire qu'au niveau du tissu adipeux (44,49–52). Plusieurs mécanismes semblent impliqués, au premier rang desquels une insulinorésistance importante.

2.3.3. Modifications des hormones impliquées dans la glycorégulation

2.3.3.1. Insuline

Il est admis que chez des sujets cirrhotiques à jeun, quel que soit leur statut glycémique (non diabétique, pré-diabétique ou diabétique), l'insulinémie veineuse périphérique et le c-peptide sont significativement augmentés par rapport à des sujets témoins. Plusieurs mécanismes intriqués pourraient contribuer à cette situation d'hyperinsulinémie, différant probablement en fonction de l'étiologie et du stade de la cirrhose. Les mécanismes observés ou suggérés dans la littérature sont les suivants (données parfois discordantes d'une étude à l'autre) :

- Mécanisme adaptatif du pancréas endocrine pour faire face à un signal insulinique altéré/défaillant (51–53), pouvant conduire à terme à une altération du fonctionnement de la cellule béta, à une diminution de la sécrétion d'insuline et à un diabète (54).
- Augmentation de la sensibilité de la cellule béta au signal glycémique expliquant l'augmentation de la sécrétion d'insuline (55)
- Diminution de la clairance de l'insuline (qui est essentiellement hépatique) en raison de la perte de la masse cellulaire hépatique, d'autant plus marquée que l'amplitude du shunt porto-systémique est importante (53).
- Une anomalie du rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'insuline pancréatique par l'hyperinsulinémie (52).

De plus, outre l'hyperinsulinémie, il existe une perturbation de la cinétique de la sécrétion d'insuline. Chez le sujet sain, la cinétique de libération d'insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie, ainsi que son amplitude, dépendent non seulement du niveau de glycémie perçu à chaque instant par la cellule β , mais aussi de la vitesse à laquelle varie la glycémie. En réponse à une élévation aigue et transitoire de la glycémie, le niveau maximal de sécrétion est atteint en quelques minutes. Lorsque le stimulus « élévation de la glycémie » est plus constant et prolongé, le profil de la réponse sécrétoire est biphasique. La $1^{\text{ère}}$ phase (ou pic précoce) est caractérisée par une élévation rapide et transitoire de l'insulinémie qui permettrait de sensibiliser les tissus cibles aux effets de l'hormone ; la $2^{\text{ème}}$ phase (ou phase tardive) est caractérisée par une élévation plus progressive et par un niveau de sécrétion plus faible qui se maintient tant que la glycémie reste élevée (plusieurs heures si nécessaire) (56,57).

Au cours de la réalisation de l'HGPO, les patients cirrhotiques présentant un prédiabète ou un diabète ont une réponse insulinique adaptée : l'insulinémie et le c-peptide plasmatique augmentent par rapport aux concentrations basales. En outre, la réponse insulinosécrétoire est augmentée dans le pré-diabète par rapport aux sujets témoins. Au contraire, cette

réponse est diminuée chez les sujets cirrhotiques diabétiques par rapport aux témoins et il est observé un émoussement du pic précoce de sécrétion d'insuline (51,58).

L'hyperinsulinémie observée au cours de la cirrhose reste incomplètement expliquée mais semble liée à un mécanisme complexe et multifactoriel. En outre, la transplantation hépatique corrige l'hypertension portale ainsi que l'hyperinsulinémie, et améliore le diabète dans la grande majorité des cas (59).

2.3.3.2. Hormones intestinales : GLP-1, GIP et ghréline.

2.3.3.2.1. Incrétines : GLP1 (glucagon-like peptide-1) et GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide)

Peu d'études se sont intéressées aux liens entre la cirrhose et les incrétines GLP-1 et GIP.

Les hormones gastro-intestinales GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) et GLP-1 (glucagon-like peptide-1), respectivement sécrétées lors de la phase ingestive (10 min après ingestion, au niveau duodénal) et post-ingestive (arrivée du bol alimentaire dans l'iléon) seraient modifiées.

À jeun, Kruszynka et al retrouvaient des concentrations de GIP et de GLP-1 plus élevées chez les cirrhotiques que chez des sujets témoins (58). Après ingestion de glucides (HGPO), leurs cinétiques de sécrétion étaient identiques à celles des sujets témoins, mais l'amplitude du pic de sécrétion était deux fois supérieure chez les sujets cirrhotiques. Cette élévation était plus marquée pour le GIP que pour le GLP-1. Elle pourrait représenter un mécanisme compensatoire d'une altération de la réponse pancréatique à l'effet incrétine. En outre, malgré une sécrétion quantitativement plus importante, la sécrétion d'insuline par les cellules béta pancréatiques semblait être tout de même diminuée.

Plus tard, Kalaitzakis *et* al, ont également retrouvé des concentrations plasmatiques de GLP-1 supérieures chez des patients cirrhotiques par rapports à des sujets témoins, aussi bien à jeun qu'en période postprandiale (34). Cependant, l'augmentation de GLP-1 post-prandial n'était plus significative au-delà de 30 minutes (jusqu'à 4h).

En revanche, Itou et al, ont observé une diminution des taux de GLP-1 et une augmentation de l'activité de la dipeptidyl-peptidase-IV (DPP4) chez des patients atteints d'une hépatite virale chronique B ou C, anomalies pouvant être impliquées dans la survenue fréquente d'une intolérance au glucose au cours de ces hépatites virales chroniques (60).

2.3.3.2.2. Ghréline

La ghréline est une hormone orexigène synthétisée principalement par les cellules épithéliales fundiques de l'estomac. Elle est principalement sécrétée à jeun et agit en se

fixant sur son récepteur GHS-R. Elle aurait des rôles multiples, en particulier par ses actions au niveau du système nerveux central. Entre autres, elle régule la sensation de faim et la prise alimentaire ainsi que la dépense énergétique. Sa sécrétion est inhibée par la prise alimentaire et, ainsi, sa concentration plasmatique diminue en période postprandiale (61,62).

La ghrélinémie augmente dans certaines situations de dénutrition telles que l'anorexie mentale, le cancer ou l'insuffisance cardiaque chronique. Chez le cirrhotique, les résultats sont discordants. Plusieurs équipes ont observé une élévation de la ghrélinémie à jeun chez les patients présentant une dysfonction hépatique sévère, dans le cadre d'une cirrhose évaluée stade C selon le score de Child-Pugh (63,64). En revanche, d'autres équipes n'ont pas montré d'augmentation de la ghrélinémie à jeun ou préprandiale (4h après le repas précédent) chez des patients cirrhotiques par rapport à des sujets témoins (26,65). Cependant, les taux de ghréline étaient plus élevés chez les patients présentant un score d'anorexie plus important et il a été retrouvé une corrélation inverse entre les taux de ghrélinémie et l'évolution pondérale au cours des 6 mois précédents. Ces dernières observations suggèrent que l'hyperghrélinémie pourrait correspondre à un mécanisme compensateur visant à augmenter la prise alimentaire pour limiter l'amaigrissement.

2.3.3.3. Glucagon

Le glucagon est une hormone peptidique sécrétée par les cellules pancréatiques alpha, appartenant aux hormones de contre-régulation. De façon schématique, le glucagon s'oppose à l'action de l'insuline sur le métabolisme glucidique. Il favorise la mise à disposition de glucose pour l'organisme en augmentant la glycogénolyse et en stimulant la néoglucogenèse hépatique, et au contraire, en inhibant la glycolyse hépatique et en diminuant la glycogénèse. Au niveau des tissus adipeux, il exerce une activité lipolytique et augmente la production de corps cétoniques. La majeure partie du pool circulant est détruite par les hépatocytes, le reste par les cellules tubulaires rénales. La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 minutes, elle est augmentée dans l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale et l'obstruction biliaire (66).

Dans la cirrhose, il a été retrouvé une hyperglucagonémie (67–69) secondaire à l'augmentation de sa synthèse et de sa sécrétion pancréatique (une hyperplasie/hypertrophie des cellules alpha a été rapportée) (68) et à la diminution de sa dégradation hépatique (70). Peu d'études se sont cependant intéressées à l'implication de l'hyperglucagonémie dans le développement de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie associées à la cirrhose.

2.3.3.4. Hormone de croissance (GH) et Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)

L'hormone de croissance est un polypeptide sécrété par l'hypophyse. Elle exerce des effets notables sur le métabolisme, en favorisant l'anabolisme protidique, la lipolyse et l'hyperglycémie, mais stimule surtout la synthèse hépatique d'IGF-1.

Dans la cirrhose, les taux plasmatiques de GH ont tendance à s'élever par comparaison à des sujets non cirrhotiques (71–73) avec une altération de la pulsatilité de sécrétion de l'hormone (74). Cela pourrait être expliqué notamment par une diminution de la clairance hépatique de la GH (qui se traduit par un allongement de sa demi-vie) (73) et par une augmentation de sa sécrétion hypophysaire (liée à une diminution du feeback négatif induit par l'IGF-1 dont le taux circulant est abaissé) (75).

La GH est également une hormone du système de contre-régulation, et pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance associée à la cirrhose en interférant avec la transduction du signal insulinique (activation de JAK2, Janus kinase 2, qui phosphoryle IRS1 et IRS2 et inhibe ainsi la signalisation en aval du récepteur de l'insuline) (74), en augmentant l'expression des protéines SOCS, régulatrices de la transduction du signal des cytokines inflammatoires (76) et, enfin, en entretenant les processus de lipotoxicité (par augmentation des taux d'AGL circulants) (77).

L'IGF-1 est un polypeptide structurellement apparenté à l'insuline qui est impliqué dans le développement, la croissance staturale, la différenciation et la prolifération cellulaires, l'inhibition de l'apoptose et le métabolisme (effets anaboliques protidiques, lipogéniques et hypoglycémiant) (78). Dans la cirrhose, les taux d'IGF1 sont diminués (75,79), alors que les taux de protéines porteuses IGFBP3 sont diminués et les taux d'IGFBP1 augmentés (80). Physiologiquement, le rôle d'IGFBP1 est de diminuer la bio-activité de l'IGF1 en inhibant sa liaison aux récepteurs membranaires au niveau des tissus cibles. Alors que l'insuline entraîne habituellement une réduction des taux plasmatiques d'IGFBP1, l'hyperinsulinémie observée dans la cirrhose ne semble pas associée à une modification des concentrations circulantes d'IGFBP1. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont observé que la diminution du taux circulant d'IGF1 pourrait constituer un bon marqueur pronostic de la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire, non influencé par l'étiologie de la cirrhose (75,79).

2.3.4. Insulinorésistance.

La constatation d'une hyperinsulinémie à jeun en regard de glycémies normales ou d'une hyperglycémie modérée a logiquement conduit à envisager la possibilité d'une insulinorésistance périphérique chez le patient cirrhotique. Cet état d'insulinorésistance a été confirmé à plusieurs reprises avec une technique de référence pour étudier la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline : le clamp euglycémique hyperinsulinémique (sensibilité à l'insuline proportionnelle au taux de glucose perfusé pour maintenir l'euglycémie en

situation d'hyperinsulinisme exogène). Ainsi l'insulinosensibilité serait diminuée de 30 à 40% par rapport à des sujets témoins (volontaires sains) (48).

L'insulinorésistance concernerait jusqu'à 70% des patients cirrhotiques (54) et serait présente précocement dans l'évolution de la cirrhose (48,51,81). Elle est constante dans les cirrhoses liées à une hépatite chronique C, une NAFLD ou une hépatite auto-immune et concerne plus de 70% des patients présentant une hépatite alcoolique.

Taguchi *et* al, ont observé une diminution de l'insulinosensibilité évaluée par la méthode de clamp, corrélée au statut d'insulinorésistance évalué indirectement à partir des résultats d'une HGPO (48). De façon étonnante, tous les patients présentant une intolérance au glucose avaient également une hyperglycémie à jeun et aucun patient ne présentait une hyperglycémie à jeun isolée. Goswami *et* al, ont retrouvé une augmentation de l'insulinorésistance et une augmentation de l'index HOMA-β chez les patients présentant une cirrhose sévère (stade C selon le score Child Turcotte Pugh et MELD >15) normoglycémiques (non connus diabétiques) (54).

L'ensemble de ces éléments permet de penser que l'insulinorésistance constitue un signe précoce du dysfonctionnement hépatique dans la cirrhose (48). Quels sont les mécanismes permettant d'expliquer cette insulinorésistance ? La compréhension de ce phénomène d'insulinorésistance et de ses conséquences a donné lieu à de nombreux travaux.

Physiologiquement, il a été estimé que le glucose ingéré est capté pour 30% par le foie, pour 26% par les muscles squelettiques et pour les 44% restants par les autres tissus (principalement le cerveau, le tissu adipeux, le muscle cardiaque et le rein). Cette capture du glucose se fait de façon insulinodépendante via le transporteur GLUT4 au niveau du muscle squelettique et du tissu adipeux. Le glucose capté par le muscle sert essentiellement à fournir de l'énergie à l'organisme via le métabolisme oxydatif. Au niveau musculaire, seulement 10% est stocké sous forme de glycogène, et une petite proportion est transformée en lactate (82).

Les principaux mécanismes d'insulinorésistance évoqués dans la littérature sont :

- L'influence de l'hyperinsulinémie chronique qui pourrait entrainer une diminution du nombre de récepteur à l'insuline exprimés à la membrane plasmique, mais également une diminution de leur affinité pour l'insuline et de l'activation des voies de signalisation intracellulaire activées par la fixation de l'insuline à son récepteur (phénomène dit de « down régulation ») (77).
- Des mécanismes de lipotoxicité (particulièrement dans la NAFLD)

En conséquence, l'altération du signal insulinique liée à l'insulinorésistance se traduit au niveau des muscles squelettiques par une diminution du transport du glucose (83) et de son métabolisme non oxydatif (glycogènogénèse, lipogénèse et production de lactates), alors

que son métabolisme oxydatif ne semble pas impacté (31,50) dans les stades précoces de cirrhose mais altéré dans les stades tardifs.

En parallèle, l'insulinorésistance hépatique contribue probablement à une altération du métabolisme glucidique hépatique. Physiologiquement, l'insuline sécrétée au moment du repas inhibe la glycogénolyse (libération de glucose à partir du glycogène) et la néoglucogenèse (fabrication de glucose à partir des acides aminés contenus dans les protéines) évitant ainsi un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. À distance des repas, la glycogénolyse hépatique puis, si la période de jeûne se prolonge, la néoglucogenèse permettent le maintien de la glycémie (84).

Les résultats concernant les modifications du métabolisme du glucose intra-hépatique dans la cirrhose sont discordants. Pertersen *et* al observent une diminution des stocks hépatiques de glycogène en période post-prandiale chez des patients cirrhotiques par rapport à des sujets sains (méthode utilisant du glucose radiomarqué) (85) alors que Scheineiter *et* al ne retrouvent pas d'altération de la synthèse de glycogène, mais avec une méthode d'évaluation différente (turn over de l'UDPG) (86). La production hépatique de glucose en période de jeune apparait similaire alors que la contribution de la glycogénolyse parait diminuée et celle de la néoglucogenèse augmentée (44,85). L'activité de la glucokinase (hexokinase responsable de la phosphorylation du glucose afin qu'il soit utilisé dans les différentes voies métaboliques) induite par l'insuline serait diminuée chez le patient cirrhotique, pouvant expliquer également la diminution de la glycogénogenèse (87). L'inhibition de la production hépatique de glucose en période prandiale ne serait pas altérée dans la cirrhose par rapport à des sujets témoins (88).

Cette insulinorésistance est à l'origine d'une altération sévère du métabolisme glucidique et contribue probablement au développement d'une nouvelle entité : le diabète hépatogène ou « hepatogenous diabetes » dans la littérature anglophone.

2.3.5. Diabète hépatogène.

Les troubles du métabolisme glucidique dans leur ensemble concerneraient 30 à 80% des patients cirrhotiques en fonction des études (42). Le diabète hépatogène concernerait près de la moitié des patients cirrhotiques (89).

La physiopathologie du diabète hépatogène (DH) est complexe et reste encore imprécise à ce jour. Plusieurs mécanismes seraient impliqués (cf. Figure 1) (42,90,91) :

- Une insulinorésistance hépatique et périphérique qui apparaît comme un facteur majeur (de la même façon que dans le diabète de type 2). Elle serait plus marquée dans la cirrhose d'origine métabolique ou alcoolique.

Une altération de la sécrétion d'insuline liée au dysfonctionnement des cellules β pancréatiques qui peut se traduire par une augmentation ou une diminution de la sécrétion d'insuline. Augmentation de la sécrétion d'insuline pour faire face à l'insulinorésistance. Diminution de la sécrétion d'insuline qui pourrait être liée à une augmentation des produits avancés de la glycation (AGEs), une élévation très importante du niveau d'expression des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF), une élévation insuffisante de la bétatrophine ou encore une atteinte directe ou indirecte liée à des facteurs environnementaux ou aux facteurs étiologiques de la cirrhose tels que l'infection chronique par le VHC, l'alcool et l'hémochromatose.

- L'hyperinsulinémie (cf 2.3.4.)

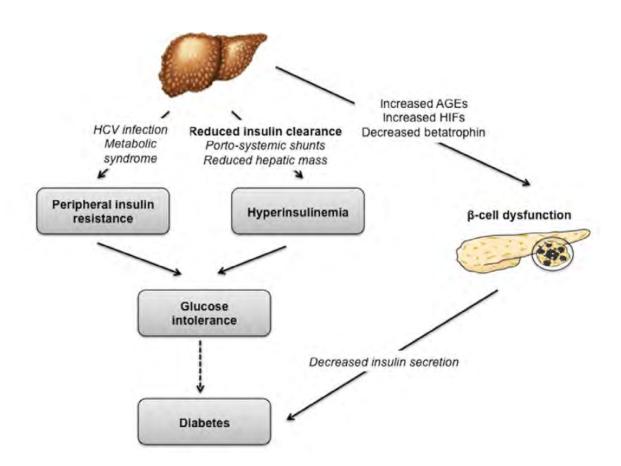


Figure 1 : Mécanismes potentiellement impliqués dans la physiopathologie du diabète hépatogène d'après Elkrief et al, 2016 (90)

Les cirrhoses liées à une NAFLD, un éthylisme chronique, une hépatite C chronique ou une hémochromatose sont plus souvent associées à un diabète (cf. Tableau 3)(42,91,92).

Etiologie de la cirrhose	Facteurs impliqués dans le développement d'un diabète hépatogène
Métabolique (NAFLD)	Implication des adipokines, des acides gras et de l'inflammation
	(cytokines pro-inflammatoires) dans les perturbations métaboliques
Ethylisme chronique	Altération de la transduction du signal insulinique :
	- Action directe de l'alcool sur l'interaction entre l'insuline et son
	récepteur et sur la capture de glucose via les récepteurs GLUT4
	- Action indirecte via une hypertriglycéridémie qui active la
	Protéine kinase C qui inhibe l'interaction entre le récepteur à
	l'insuline et le facteur IRS1 (Insuline Receptor Substrate).
	Inflammation chronique (production de cytokines pro-inflammatoires
	TNFalpha, IL-1béta et IL-6) et stress oxydatif qui agissent en synergie et
	vont interférer avec la signalisation insulinique (77)
Hépatite C	Implication du facteur TNFalpha dans l'altération de la transduction du
	signal insulinique
	Stéatose hépatique
Hémochromatose	Infiltration des ilots de Langerhans par les dépôts de fer

Tableau 3. Facteurs impliqués dans le développement d'un diabète hépatogène en fonction de l'étiologie de la cirrhose.

La discrimination entre diabète hépatogène et diabète de type 2 est parfois difficile. Cependant, le diabète hépatogène présenterait quelques particularités en ce qui concerne son diagnostic, sa présentation clinico-biologique et ses complications (42) :

- Absence d'histoire familiale de diabète de type 2
- Intérêt de réaliser une HGPO pour ne pas omettre de diabète hépatogène, car plus de 50% des sujets ont une glycémie à jeun et une HbA1c normales (89,91)
- Insulinorésistance plus marquée
- Complications microangiopathiques (ophtalmologiques et néphrologiques) et complications cardiovasculaires moins fréquentes. Ainsi, les patients présentant un diabète hépatogène décèderaient plus fréquemment des complications de leur cirrhose que des conséquences de leur diabète (43,93,94).

Le diabète hépatogène pourrait contribuer par lui-même à la progression de la fibrose et à l'évolution vers la cirrhose en modulant les facteurs physiopathologiques impliqués dans la fibrogenèse (90).

Par ailleurs, la plupart des études suggèrent que le diabète hépatogène pourrait être considéré comme un indicateur du stade avancé de la cirrhose (95–97) à l'exception d'une étude récente (la prévalence du diabète ou du pré-diabète n'était pas différente entre les groupes de cirrhotiques de sévérité croissante selon le score de Child-Pugh) (98). De plus, il constituerait un facteur indépendant de mauvais pronostic de la cirrhose, ainsi qu'un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire (42). Il serait également associé à la survenue plus fréquente de complications propres à la cirrhose telle que l'ascite, la dysfonction rénale, l'encéphalopathie hépatique, la survenue d'infections bactériennes (90) ou encore la survenue d'hémorragies des varices œsophagiennes ou gastriques (89).

2.4. Modification du métabolisme lipidique.

Le foie est au centre du métabolisme lipidique puisqu'il participe à la synthèse des triglycérides et du cholestérol mais aussi à la production et au catabolisme des lipoprotéines.

Les patients cirrhotiques présentent une modification du profil des lipoprotéines. La cirrhose est associée à une modification du profil des lipides et des lipoprotéines plasmatiques (99). Les altérations qualitatives et quantitatives associent le plus souvent :

- Une diminution du cholestérol, des triglycérides (TG), des VLDL, des HDL, des apoprotéines Apo-A1, Apo-B, Apo-C, de la Lp(a)
- Une altération de la composition des lipoprotéines : des LDL enrichies en TG et déficientes en ester de cholestérol ; des HDL enrichies en TG, phospholipides et cholestérol libre.

Les concentrations de LDL sont inchangées ou diminuées en fonction des études (99). Une étude a retrouvé une diminution du cholestérol total, des HDL et des LDL d'autant plus marquée que la cirrhose était sévère (100). Une autre étude a mis en évidence qu'il y avait proportionnellement moins de LDL de petite taille pro-athérogènes au stade de cirrhose que dans l'hépatite aux stades de NASH ou de NAFLD (101).

Parfois, les taux de VLDL et les triglycérides n'ont pas été retrouvés modifiés par rapport à ceux de sujets témoins (102).

En parallèle, certaines enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides seraient également diminuées telles que la LCAT (lécithine-cholestérol acyltransférase) et l'HTGL (triglycérides lipase hépatique). Ces altérations quantitatives pourraient participées aux altérations qualitatives et quantitatives des lipoprotéines et des lipides plasmatiques.

Les lipoprotéines HDL suscitent un intérêt particulier puisqu'elles pourraient représenter un facteur pronostic non négligeable. Habib et al ont suggéré qu'un taux bas de HDL pourrait constituer un facteur prédictif de mortalité dans la cirrhose (103).

Plus récemment, Trieb et al ont observé que la cirrhose entrainait une modification du métabolisme des particules HDL, caractérisée par une diminution de l'activité des enzymes impliquées dans la maturation et le métabolisme des HDL, plus marquée dans les cirrhoses décompensées, ainsi qu'une augmentation de la sous-classe HDL-2 au détriment des HDL-3 (104). Ces modifications pourraient se traduire par une diminution des capacités d'efflux de cholestérol par les particules HDL, et contribuer au risque de mortalité augmentée.

2.5. Modification du métabolisme des protéines.

Les patients cirrhotiques présentent une altération du métabolisme des acides aminés d'origine multifactorielle : apports protidiques insuffisants, troubles de l'absorption intestinale, perturbations hormonales (dont l'hyperinsulinémie) et hyperammoniémie.

Les taux circulants d'acides aminés à chaine ramifiée (AACR) (valine, leucine et isoleucine) sont diminués dans la cirrhose alors que les niveaux intra-musculaires semblent préservés (105). Cette diminution des AACR serait liée à une augmentation de leur catabolisme au niveau musculaire, le muscle les utilisant pour générer de l'énergie ou pour des mécanismes de détoxification (en réponse à l'hyperammoniémie) (106). Une supplémentation nutritionnelle en AACR pourrait ainsi améliorer le statut nutritionnel et la morbi-mortalité des patients cirrhotiques (107,108).

2.6. Modifications du profil de sécrétion des adipocytokines : impact sur le métabolisme énergétique et l'évolution de la cirrhose.

Les adipokines rassemblent des molécules (peptides, glycoprotéines, phospholipides, acides gras et leurs métabolites) synthétisées et sécrétées par le tissu adipeux, agissant localement sur un mode autocrine/paracrine ou à distance, au niveau d'autres organes, sur une mode endocrine. Elles participent à la régulation de la balance énergétique et certaines modulent la sensibilité à l'insuline. Elles sont également impliquées dans la pathogénie des maladies associées à l'obésité.

2.6.1. *Leptine*

La leptine est un polypeptide de 167 acides aminés. Elle est essentiellement synthétisée par les adipocytes différenciés du tissu adipeux, les autres sites (fundus gastrique, muscle squelettique, foie, placenta) ne contribuant que pour environ 5% de la production globale. Elle circule dans le plasma sous forme libre (LL) ou liée aux protéines (LP) (109,110). Sa concentration plasmatique reflète la masse adipeuse, la leptinémie augmentant quand la masse adipeuse augmente et diminuant lorsque la masse adipeuse diminue (111). Elle plus élevée chez la femme que chez l'homme. Sa sécrétion suit un rythme circadien avec un pic nocturne (2h du matin). La leptine est anorexigène, elle agit au niveau du SNC dans l'hypothalamus en diminuant la prise alimentaire et en augmentant la dépense énergétique (via le blocage de l'action du NPY). Elle est également impliquée dans la régulation de la fonction gonadotrope, de l'angiogénèse, du système immunitaire et de la biologie osseuse.

Au cours de la cirrhose, la plupart des études retrouvent une élévation de la leptinémie ou du rapport leptinémie/IMC) (112–114). L'élévation de la leptinémie pourrait être liée à une augmentation de la forme liée aux protéines aux dépens de la forme libre (non liée) qui resterait stable. En effet, dans une étude, l'élévation de la LP était positivement corrélée à la dépense énergétique, suggérant un état catabolique alors que la LL était similaire à celle des sujets témoins et corrélait avec la masse adipeuse (32).

L'élévation de la leptinémie chez les cirrhotiques serait plurifactorielle. D'une part, la clairance rénale de leptine diminuerait alors que la sécrétion par le tissu adipeux viscéral et sous-cutané pourrait être parallèlement augmentée. D'autre part, il pourrait exister une sécrétion locale de leptine par les cellules hépatiques stellaires, modifiées dans la cirrhose (112,115).

L'élévation de la leptine pourrait ainsi induire une augmentation du métabolisme énergétique et contribuer à l'anorexie et à la perte de poids du sujet cirrhotique (113).

2.6.2. Adiponectine

L'adiponectine est un polypeptide de 274 acides aminés. Elle est majoritairement synthétisée et sécrétée par les adipocytes. Elle existe sous différentes formes moléculaires : monomérique ou multimérique. Elle agit en se fixant à deux récepteurs, AdipoR1 et AdipoR2, et conduit à l'activation de l'Adenosine Monophosphate Activated Kinase (AMPK). La concentration d'adiponectine plasmatique est inversement proportionnelle à la quantité de masse grasse. Elle est principalement impliquée dans le métabolisme glucidique et lipidique, et interviendrait dans la physiopathologie de l'obésité et du diabète de type 2. Une adiponectine plasmatique basse est prédictive d'une insulinorésistance ou d'un diabète de type 2. En outre, elle aurait des effets anti-athérogène, anti-inflammatoire et anti-mitotiques. Au niveau hépatique, l'adiponectine potentialise la signalisation insulinique via la phosphorylation du récepteur à l'insuline, ce qui entraine une oxydation des acides gras et une diminution de la néoglucogénèse (ce qui se traduit par une diminution du taux circulants des AGL et de la glycémie) (62,116).

La cirrhose semble être associée à une élévation des taux circulants d'adiponectine, et ce quelle que soit l'étiologie de la cirrhose [NAFLD, virale ou auto immune (cirrhose biliaire primitive (CBP))], et ce de façon d'autant plus marquée que la cirrhose est sévère (stades B et C selon la classification de Child-Pugh) (117–119). Les causes de cette élévation de l'adiponectinémie seraient multiples. D'une part, la clairance biliaire de l'adiponectine serait diminuée (en effet, l'adiponectinémie est plus élevée dans les CBP) (118). D'autre part, l'augmentation de l'adiponectinémie pourrait permettre de lutter contre l'inflammation (117). En revanche, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les taux plasmatiques d'adiponectine et des paramètres clinico-biologiques tels que l'IMC ou l'index d'insulinorésistance HOMA-IR, à l'exception d'une étude récente qui retrouve une corrélation négative entre le taux sérique d'adiponectine et l'index HOMA-IR (120).

2.6.3. Implications des adipocytokines dans la fibrose hépatique

Récemment, les adipocytokines, particulièrement la leptine et l'adiponectine, ont été identifiées comme des acteurs physiopathologiques pour la progression de la fibrose hépatique et donc l'évolution vers la cirrhose ou son aggravation (121). En effet, la leptine apparait comme un facteur pro-fibrosant en modulant essentiellement les cellules étoilées qui favorisent le maintien d'un environnement favorable à la synthèse de matrice extracellulaire, propice à la fibrose. Au contraire, l'adiponectine aurait des propriétés anti-fibrosantes, d'une part en inhibant l'action de la leptine et, d'autre part, en bloquant ou en induisant l'apoptose des cellules étoilées. Du fait de ces propriétés antifibrosantes, l'adiponectine apparait comme une molécule très prometteuse sur le plan thérapeutique et fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase I.

3. Prise en charge thérapeutique de la cirrhose et de ses complications

3.1. Histoire naturelle de la cirrhose et alternatives thérapeutiques de prise en charge

Jusqu'à récemment, il était admis que la cirrhose était irréversible. Cependant, quelques études récentes ont démontré que, dans certaines situations, la cirrhose pouvait présenter un certain degré de réversibilité. C'est le cas des « cirrhoses débutantes » (absence de signes de décompensation et absence de varices œsophagiennes de grande taille) dans le cadre des cirrhoses virales C (après éradication virale) et des cirrhoses liées à une hémochromatose (après soustractions sanguines).

La prise en charge de la cirrhose est multiaxiale :

- Le traitement étiologique qui permet de réduire l'incidence des complications dans la cirrhose compensée, alors qu'il permet le plus souvent une amélioration de l'état clinique dans la cirrhose décompensée.
- La prise en charge des cofacteurs susceptibles d'aggraver la cirrhose est importante (sevrage alcoolique, prise en charge d'un syndrome métabolique) quelle que soit l'étiologie de la cirrhose (122).
- Un traitement spécifique des complications, souvent associé à un traitement prophylactique de la récidive, est nécessaire dans la cirrhose au stade décompensé.

Après la survenue d'une 1^{ère} décompensation, l'incidence annuelle de décès en l'absence de transplantation est de l'ordre de 10% (123). Le pronostic vital est variable, allant de quelques jours à plusieurs années en l'absence de nouvelles complications.

3.1.1. Prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire

La transplantation hépatique apparait comme le seul moyen de prise en charge de l'insuffisance hépato-cellulaire. Même s'il n'y a pas eu d'études prospectives comparant directement le recours à la transplantation aux autres traitements conventionnels, certains travaux ont permis de montrer que la transplantation hépatique améliorait le pronostic des malades parvenus à un stade symptomatique. Cependant, il est important de noter que le gain de survie est d'autant plus long que le malade a été transplanté à un stade avancé. Ainsi, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire (score Child-Pugh A), il n'y a pas d'indication de transplantation hépatique. (124).

3.1.2. Prise en charge de l'hypertension portale (HTP) et de ces conséquences

L'hypertension portale est une complication grave définie par une augmentation de la pression dans la veine porte. Chez les malades atteints d'une cirrhose, l'HTP est définie par une pression portale supérieure à 10 mmHg ou par un gradient de pression hépatique (gradient de pression entre le système porte et le système cave) supérieur ou égal à 5 mmHg. Sa physiopathologie et son histoire naturelle restent mal connues. Cependant, il est communément admis que l'HTP et la dysfonction circulatoire qui lui est associée sont conditionnées par plusieurs mécanismes :

- Une augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques
- Une diminution des résistances vasculaires splanchniques et systémiques
- Une angiogenèse pathologique
- Une translocation bactérienne.

Cette HPT peut être modérée et cliniquement asymptomatique ou bien sévère et entrainer de nombreuses complications dont l'ascite, la rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, l'encéphalopathie hépatique ... (125) Plusieurs stratégies thérapeutiques sont disponibles, en fonction du type de complication (hémorragie digestive, ascite non compliquée, infectée ou réfractaire et syndrome hépato-rénal) (122).

Nous nous intéresserons ici plus spécifiquement à la prise en charge de l'ascite.

3.1.3. Particularités de l'ascite

L'ascite est la complication la plus fréquente de la cirrhose (60% des patients développent une ascite dans les dix premières années de la maladie) (126) et survient lorsque l'hypertension portale est installée. Elle se définit comme un épanchement séro-fibrineux au sein de la cavité péritonéale. L'apparition d'une ascite chez un patient cirrhotique est le témoin d'une maladie hépatique évoluée. La survie de ces patients est de l'ordre de 50% à 5 ans.

3.1.3.1. Physiopathologie de l'ascite.

La constitution de l'ascite est liée à plusieurs mécanismes physiopathologiques : une augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques, une vasodilatation splanchnique et une vasodilatation systémique (conséquences de l'hypertension portale) qui entrainent une hypovolémie artérielle relative efficace. Plusieurs mécanismes vont ensuite entrainer la progression et la persistance de l'ascite (cf. Figure 2). D'une part, une rétention hydro-sodée et d'eau libre liée à une hyperactivité compensatrice des systèmes neuro-humoraux vasoconstricteurs (système nerveux orthosympathique, système rénine-angiotensine-aldostérone et ADH) visant à rétablir une volémie suffisante. D'autre part, un déséquilibre entre la formation et les capacités de réabsorption de l'ascite par les systèmes lymphatiques, qui deviennent dépassés (125).

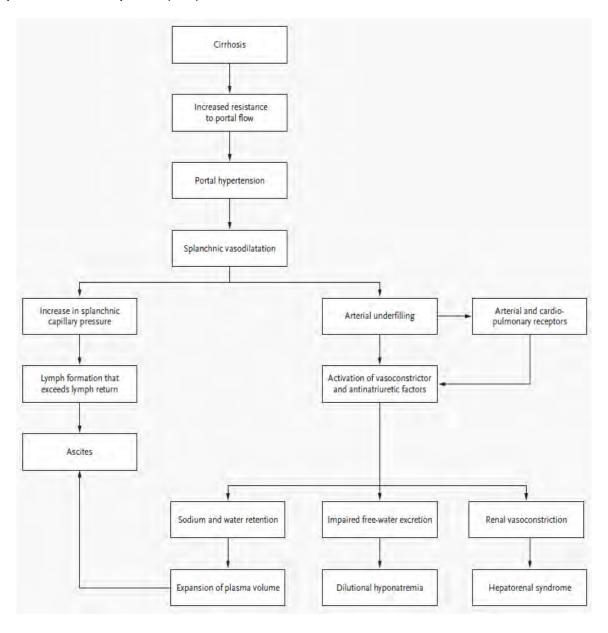


Figure 2. Physiopathologie de l'ascite (extrait de Ginès et al, 2004 (126)

3.1.3.2. Prise en charge de l'ascite.

La sévérité de l'ascite est classée selon 3 grades (d'après EASL 2010) (127) :

- Grade 1 : Ascite minime (détectable seulement en imagerie).
- Grade 2 : Ascite modérée (distension abdominale modérée).
- Grade 3 : Ascite abondante ou tendue (distension abdominale cliniquement marquée).

Dans la majorité des cas, la prise en charge de l'ascite associe une alimentation pauvre en sodium et l'utilisation de diurétiques (antagonistes de l'aldostérone, diurétiques de l'anse). En cas d'ascite abondante, il est nécessaire d'avoir recours à la paracentèse, associée à la perfusion d'albumine (8 grammes par litre d'ascite évacué) permettant de prévenir une éventuelle dysfonction circulatoire.

Dans 10% des cas, pour des raisons encore mal expliquées (128), l'ascite devient réfractaire et la probabilité de survie est considérablement diminuée (50% à 12 mois) (126,129). L'ascite réfractaire a été définie par le groupe d'experts de l'International Ascites Club. Il s'agit d'une ascite non mobilisable (qui ne peut être évacuée) ou une ascite dont la récidive précoce (dans les 4 semaines suivant la paracentèse initiale) ne peut être prévenue par le traitement médical. Elle rassemble deux sous-types :

- L'ascite résistante à la restriction hydro-sodée et à un traitement diurétique optimal,
- L'ascite qui ne peut être traitée par les diurétiques compte tenu de l'impossibilité d'utiliser les doses optimales en raison de l'apparition d'autres complications (encéphalopathie hépatique induite, insuffisance rénale, hyponatrémie sévère, hypo ou hyperkaliémie) (128).

La transplantation hépatique constitue le meilleur traitement à ce stade de la maladie. Elle est envisagée systématiquement chez ces patients, puis sa faisabilité est discutée de façon multi-disciplinaire en fonction des comorbidités du patient. En pratique, peu de patients sont éligibles en raison de fréquentes contre-indications, et, lorsque la transplantation est possible, les délais d'attente sont malheureusement importants. Actuellement, deux alternatives thérapeutiques existent pour prendre en charge cette ascite réfractaire, d'une part les paracentèses évacuatrices, et d'autre part l'anastomose porto-systémique intrahépatique transjugulaire (TIPS) (125,129).

La paracentèse ou ponction d'ascite évacuatrice, associée à une expansion volémique par administration concomitante d'albumine à 20%, a été pendant longtemps proposée en 1^{ère} intention. Il s'agit d'un geste simple, réalisé dans le cadre d'une hospitalisation de jour, sans risque de complications majeures. Cependant, ce traitement n'est pas curatif, mais uniquement suspensif, car l'ascite récidive dans un délai plus ou moins long.

Le TIPS, dont le concept remonte à 1969 (130), permet une résolution lente de l'ascite et nécessite de poursuivre la restriction hydro-sodée et le traitement par diurétiques chez la majorité des patients. De plus, il n'a pas montré d'amélioration significative sur la survie par rapport aux paracentèses itératives et s'associe à un risque élevé d'encéphalopathie hépatique (127). En revanche, grâce à de nombreuses améliorations techniques, particulièrement depuis l'apparition de prothèses couvertes, il tend à supplanter la paracentèse (131). Outre la prévention de la récidive de l'ascite, cette intervention pourrait également prévenir les complications liées à l'ascite (infections du liquide d'ascite), améliorer le confort respiratoire et nutritionnel et éviter la survenue d'un hydrothorax, d'une hernie abdominale ou d'un syndrome hépato-rénal (125).

Compte-tenu du thème spécifique de notre travail, nous détaillerons uniquement ci-après les spécificités de l'anastomose intra-hépatique porto-systémique (TIPS).

3.2. Anastomose portosystémique intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS)

3.2.1. Définition

Le TIPS (acronyme anglo-saxon de « Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt ») est une technique de radiologie interventionnelle permettant de réaliser par voie percutanée une anastomose latéro-latérale intra-parenchymateuse hépatique entre une branche de la veine porte et une veine sus-hépatique (cf. schéma1 et image 1) (129,132). L'objectif du TIPS est de diminuer le gradient portosystémique permettant ainsi de réduire les complications liées à l'hypertension portale.

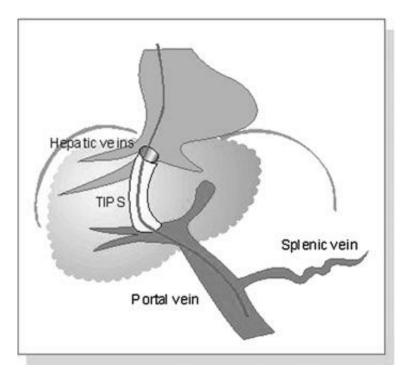


Schéma 1. Modélisation du TIPS (extrait de Rössle et al, 2010 (133))

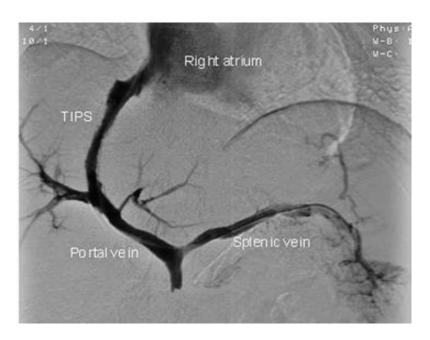


Image 1. Image angiographique réalisée au cours de la pose du TIPS, permettant de visualiser l'anastomose entre une branche de la veine porte et une veine sus-hépatique (extrait de Rössle et al, 2010 (133)).

Depuis les années 2000, l'anastomose est réalisée par mise en place d'une endoprothèse métallique couverte par du PolyFluoroTétreÉthylène, de 10 mm de diamètre, dont la longueur sera adaptée à la longueur du trajet intra-hépatique (cf. Image 2).



Image 2. Prothèses en PolyFluoroTétreÉthylène (extrait de Thabut et al, 2015 (134)).

3.2.2. Indications de la pose de TIPS

L'indication d'un TIPS est validée après évaluation du rapport bénéfice-risque de la procédure en fonction des données cliniques, biologiques et radiologiques du patient au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinnaire (hépato-gastro-entérologue et radiologue interventionnel) (132).

Trois indications de pose de TIPS ont été validées par des études randomisées et représentent 99% des interventions (127,132,135) :

- Hémostase dans le cadre de la prise en charge d'une hémorragie secondaire à la rupture aigue de varices œsophagiennes ou gastriques réfractaires au traitement médical et endoscopique (Grade 2B, BAVENO IV 2015).
- Prévention secondaire de la récidive hémorragique des varices œsophagiennes ou gastriques réfractaires à une prise en charge classique (traitement médical par bêtabloquants non cardiosélectif et ligature de varices) (Grade 2B, BAVENO IV 2015).
- Ascite réfractaire (Grade 1B, EASL 2010).

Dans le cadre de l'ascite réfractaire, les meilleurs candidats sont les patients en attente d'une transplantation hépatique (avec un délai supérieur à six mois), surtout si leurs fonctions rénale et hépatique restent relativement préservées (129,136).

3.2.3. Modalités pratiques de la pose du TIPS

La mise en place du TIPS s'effectue généralement dans un service de radiologie vasculaire (134).

L'insertion de la prothèse se fait en 4 étapes (cf. Schéma imagé 2) :

- Repérage de la veine porte (A)
- Cathétérisme de la veine porte (B)
- Dilatation du trajet (C)
- Mise en place de la prothèse (D)

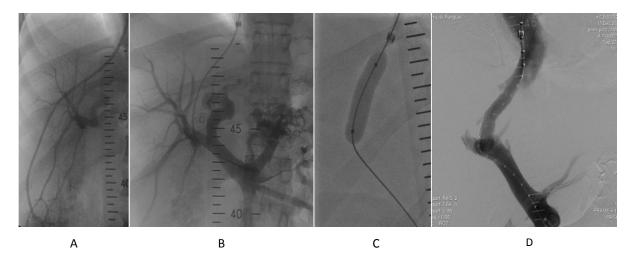


Schéma 2. Mise en place d'un TIPS par voie percutanée (images mises à disposition par le Professeur Christophe Bureau, CHU de Toulouse).

3.2.4. Contre-indications à la pose du TIPS

Les contre-indications à la pose du TIPS, le plus souvent en raison des risques associés, sont résumées dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 4).

Contre-indications absolues :	Risques associés
Insuffisance cardiaque droite congestive Insuffisance tricuspidienne sévère Hypertension artérielle pulmonaire sévère (> 45 mmHg)	Risque de décompensation cardiaque lié à une augmentation de la précharge après pose de TIPS
Insuffisance hépato-cellulaire sévère (score de Child- Pugh ≥ 12 ou score de MELD > 18) Hyperbilirubinémie > 50 µmol/l d'origine obstructive	Risque d'aggravation de la fonction hépatique lié au court-cicuitage du foie (7% des patients) avec risque significatif de surmortalité
Age > 65-70 ans	Facteur de risque pronostique indépendant de surmortalité chez les patients avec une ascite réfractaire traitée par TIPS
Encéphalopathie hépatique non contrôlée (sévère, récurrente ou chronique)	Risque d'aggravation de l'encéphalopathie (20 à 30% des sujets)
Insuffisance rénale progressive (créatininémie > 180 µmol/l) Sepsis sévère incontrôlé	Probable facteur prédictif de morbi- mortalité post-TIPS (sanyal, 2005)
Contre-indications relatives :	Risques associés
Tumeur hépatique	Déportalisation du foie empêchant un traitement par chimio-embolisation
Polykystose hépatique	

Tableau 4. Contre-indications à la pose d'un TIPS en raison des risques associés (d'après Otal et al, 2013 (132) ; Lebrec et al, 2008 (125) et EASL, 2010 (127)).

3.2.5. Complications de la pose du TIPS

Les complications liées à la pose du TIPS sont généralement rares (cf. Tableaux 5 et 6).

Complications immédiates liées à l'intervention (1,4 à 3% des patients)

Ponction de la veine jugulaire

Troubles du rythme cardiaque (tachycardie ventriculaire, bloc de branche droit)

Ponction accidentelle de l'artère hépatique

Ponction accidentelle de la voie biliaire et hémobilie

Ponction transcapsulaire et éventuel hémopéritoine

Hémopéritoine massif secondaire à une lacération de la veine porte

Tableau 5. Complications immédiates pouvant survenir au décours de la pose d'un TIPS (d'après Otal et al, 2013 (132) ; Lebrec et al, 2008 (125) et EASL, 2010 (127)).

Complications propres au TIPS			
Complications précoces	Complications tardives		
Thrombose du TIPS	Dysfonction du shunt		
Ischémie hépatique	Encéphalopathie hépatique : 15 à 60% des		
Décompensation cardiaque	patients en fonction des études vs 6 à 34%		
Infection du TIPS (« endotipsitis »)	chez les sujets non porteurs de TIPS		
Complications tardives			
Altération/ détérioration de la fonction hépatique			
Hémolyse			

Tableau 6. Complications liées à la pose d'un TIPS (d'après Otal et al, 2013 (132) ; Lebrec et al, 2008 (125) et EASL, 2010 (127)).

Grâce à l'utilisation des prothèses couvertes, l'incidence des complications les plus fréquentes, à type de thrombose du TIPS ou de dysfonction du shunt (≥ 12mmHg), a été nettement diminuée (137).

3.2.6. Mécanisme expliquant l'action bénéfique du TIPS : effet hémodynamique.

La pose du TIPS permet de diminuer la pression portale et le gradient porto-systémique de plus de 30% et de diminuer la filtration dans l'espace péritonéal à un niveau auquel les fluides filtrés dans le péritoine peuvent être drainés par le système lymphatique. Le TIPS est susceptible de modifier transitoirement certains paramètres cardiovasculaires : augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances vasculaires périphériques, alors que la pression artérielle n'est généralement pas modifiée (125,133). En effet, l'amélioration du retour sanguin entraine une augmentation de la pré-charge et une augmentation du débit cardiaque (138). Les résistances périphériques diminuent en réponse à cette augmentation et probablement à une augmentation transitoire de la concentration plasmatique des facteurs vasodilatateurs (139).

Contrairement aux traitements diurétiques et à la paracentèse, le TIPS va permettre d'agir sur les mécanismes conduisant à la formation, la progression ou la pérennisation de l'ascite. Plusieurs études ont monté que la volémie efficace était augmentée, sans modification du volume sanguin, ce qui a des effets préventifs sur la formation de l'ascite. De plus, grâce à une méta-analyse récente, Rössle *et* al suggèrent que le TIPS permet d'améliorer les dysfonctionnements circulatoires liés à l'hypertension portale (133). D'une part, l'excrétion urinaire de sodium et la créatininémie s'amélioraient de manière significative dans les 4 semaines suivant l'insertion du TIPS, et ces paramètres se normalisaient à 6-12 mois si un traitement par diurétiques était associé. D'autre part, l'activité de la rénine plasmatique et l'aldostéronémie étaient diminuée de 80% et la concentration plasmatique de noradrénaline de 31% dans l'année suivant la mise en place du TIPS (cf. Schéma 3).

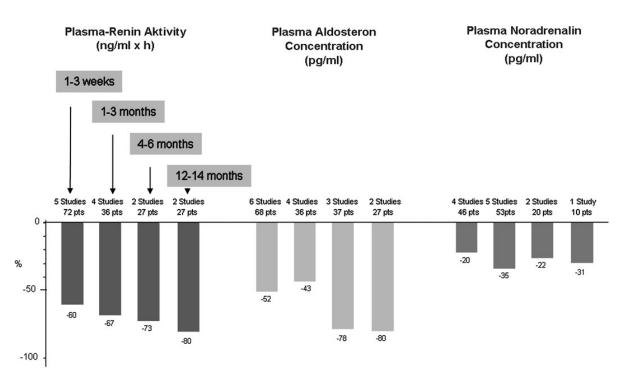


Schéma 3. Effets du TIPS sur l'activité rénine plasmatique, l'aldostéronémie et la noradrénaline plasmatique à partir d'une méta-analyse de 8 études (extrait de Rössle et al, 2010 (133)).

3.2.7. Bénéfices apportés par la pose du TIPS

3.2.7.1. Régression de l'ascite réfractaire.

En termes de réponse au traitement, une méta-analyse réalisée en 2003 par Russo *et* al, incluant 16 études (randomisées ou non, rétrospectives et prospectives confondues) évaluant l'efficacité du TIPS pour le traitement de l'ascite réfractaire, retrouvait une bonne réponse (c'est-à-dire une réponse partielle ne nécessitant pas de paracentèse ou une réponse complète) pour 63% des patients et une réponse complète pour 45% des patients à 6 mois (140). Ces résultats se confirment dans les études plus récentes, réalisées avec des prothèses couvertes : régression de l'ascite de l'ordre de 80% vs 27% à 6 mois, et 67% vs 27% à 1 an (141). Une autre étude évaluant l'efficacité et la sécurité du TIPS a également retrouvé un taux de régression de 80% à un 3 mois (142). En outre, la survenue d'une encéphalopathie était plus fréquente dans le groupe TIPS à l'exception d'une étude récente dans laquelle il n'y avait pas de différence entre le TIPS et les paracentèses récidivantes (143).

En termes de récidive, une méta-analyse réalisée par Salerno *et* al en 2007, incluant 4 études randomisées, retrouvait une récurrence de l'ascite de grade 3 chez 42% des patients ayant un TIPS alors qu'elle concernait 89% des patients du groupe paracentèse (p<0,0001) (144).

De plus, la récurrence de l'ascite chez les patients ayant eu un TIPS était principalement due à une dysfonction du shunt qui pouvait être prise en charge efficacement par une reprise du TIPS.

3.2.7.2. Survie et amélioration de la qualité de vie

Les résultats de cinq études cliniques randomisées comparant le TIPS et les paracentèses évacuatrices dans la prise en charge de l'ascite récidivante ou réfractaire avaient retrouvé des résultats divergents : une étude montrait une amélioration de la survie (144), trois études retrouvaient une survie similaire (126,133,136) et une étude une diminution de la survie (145). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu de l'hétérogénéité de ces différentes études (125). De plus, ces essais ont été réalisés avec des prothèses métalliques non couvertes qui avaient pour principal inconvénient de se thromboser facilement. En revanche, dans ces 5 études cliniques, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux types de prise en charge sur le critère composite « qualité de vie ».

Actuellement, les TIPS correspondent à la mise en place de prothèses métalliques couvertes qui sont très prometteuses afin d'améliorer la morbi-mortalité puisque ces dispositifs ont montré, d'une part qu'ils étaient efficaces et bien tolérées et, d'autre part, que le risque d'encéphalopathie était moins important qu'avec les prothèses métalliques non couvertes (131). En effet, deux études récentes (l'une prospective et l'autre rétrospective) ont retrouvé une amélioration significative (p<0.05) de la survie à 1 an et 2 ans dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un TIPS (cf. Tableau 7) (141,146). Dans une autre étude évaluant l'efficacité et la sécurité du TIPS, la survie à un an était de 67% (142). Enfin, une étude récente évaluant la survie sans transplantation un an après la pose de TIPS vs un traitement par paracentèses et perfusion d'albumine a retrouvé un bénéfice du TIPS (93% vs 52%, P=0,003) (143). Le TIPS présente très certainement un bénéfice potentiel en termes de régression et de récidive de l'ascite mais également de survie. Il serait donc contraire à l'éthique de ne pas proposer cette alternative thérapeutique à tout patient présentant une ascite réfractaire ou nécessitant des ponctions d'ascite récidivantes de bénéficier d'un TIPS. C'est pourquoi, dans l'avenir, des études prospectives comparant TIPS vs paracentèse seront difficiles à mener.

Etude	Effectif d	e patients (n)	Survie à 1 an (%)		Survie à 2 ans (%)	
Etude	TIPS	Paracentèses	TIPS	Paracentèses	TIPS	Paracentèses
Nahara et al	30	30	80	64	49	35
Gaba et al	70	80	66	44	56	38

Tableau 7. Evaluation de la survie chez le patient cirrhotique après la prise en charge de l'ascite réfractaire par pose d'un TIPS ou par paracentèses itératives.

En revanche, l'avènement des prothèses couvertes permet d'améliorer de façon significative la qualité de vie des malades porteurs de TIPS, lorsque celle-ci est évaluée avec des questionnaires et critères d'évaluation adaptés (147).

3.2.7.3. Amélioration des autres complications de l'hypertension portale.

Dans une méta-analyse récente, la survenue d'hémorragies digestives, d'un syndrome hépato-rénal ou d'une infection spontanée du liquide d'ascite semblait moins fréquente chez les patients bénéficiant de la pose d'un TIPS par rapports à ceux bénéficiant de paracentèses itératives (144).

3.2.7.4. Amélioration de l'état nutritionnel et modifications du métabolisme énergétique après réalisation d'un TIPS.

La pose d'un TIPS pourrait également avoir des effets bénéfiques sur le métabolisme énergétique. Les données de la littérature sont cependant peu nombreuses, peu précises et parfois contradictoires. Théoriquement, la réalisation d'un TIPS devrait s'accompagner d'une amélioration du statut nutritionnel puisqu'il pourrait permettre une amélioration de plusieurs facteurs, tels que la gastroparésie, les troubles de la motricité de l'intestin grêle ainsi que de l'ascite qui comprime l'estomac (rôle mécanique) et impose de suivre un régime limité en sel. D'autres mécanismes, inconnus à ce jour, découlent probablement de la pose du TIPS tels que des modifications des sécrétions hormonales impliquées dans l'homéostasie énergétique et dans le métabolisme glucido-lipidique.

Conséquences du TIPS sur le poids, la composition corporelle et la balance énergétique.

L'impact de la pose d'un TIPS sur la composition corporelle a fait l'objet d'une analyse critique de la littérature en 2011 par Dasarathy *et* al (148).

La plupart des études suggèrent que la pose de TIPS pourrait être associée à une perte pondérale initiale (dans les premiers mois post-TIPS), correspondant à la réduction de la surcharge hydro-sodée (résorption de l'ascite et des œdèmes des membres inférieurs principalement), puis à une reprise pondérale (149–151). Parallèlement, l'IMC pourrait donc augmenter progressivement (147,149). Cependant, deux études ne retrouvent absolument pas d'augmentation pondérale et donc aucun effet sur la corpulence (IMC) après pose de TIPS pour des durées de suivi similaires (12 mois) (152,153).

En revanche, que la pose de TIPS s'accompagne ou non d'une prise pondérale, il semble que la composition corporelle puisse être modifiée, généralement au profit de la masse non grasse qui a été évaluée différemment d'une étude à l'autre (148) : masse cellulaire active

(BCM) (120,149,151,154) ou masse musculaire (147,155). Concernant la masse grasse, les résultats sont discordants : une étude utilisant des mesures de composition corporelle par DEXA ne retrouve pas d'augmentation pondérale mais une augmentation de la masse grasse (153) alors qu'une autre étude retrouve une diminution de la masse adipeuse abdominale évaluée par TDM abdominale (155).

Par ailleurs, Tsien *et* al ont observé que la pose d'un TIPS s'accompagnait, chez la plupart de leurs patients (41/57), d'une amélioration de la sarcopénie. De plus, les patients chez lesquels la sarcopénie n'était pas améliorée par la pose de TIPS avaient un risque de mortalité plus élevé (155).

La balance énergétique serait donc stable ou positive en fonction des études. En effet, des apports énergétiques stables ou augmentés ont été rapportés (particulièrement une augmentation des apports glucidiques et protéiques) (151,153). Cette augmentation serait favorisée par la régression de l'ascite qui entrainait une gêne mécanique au remplissage gastrique et à une diminution/disparition de la sensation de satiété précoce (150). En outre, l'éventuel syndrome de malabsorption décrit dans la cirrhose serait amélioré par le TIPS bien que les mécanismes impliqués restent encore incompris à ce jour. Parallèlement, la dépense énergétique de repos augmenterait (151,153) ou demeurerait stable (149).

Un exemple de l'évolution des différents paramètres de la composition corporelle et de la balance énergétique est présenté dans le schéma ci-dessous (cf. Figure 3)

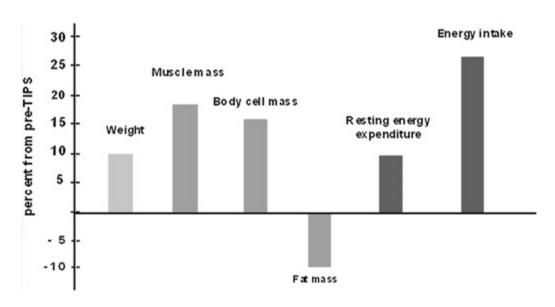


Figure 3. Conséquences de la pose d'un TIPS en termes de poids, de composition corporelle et de balance énergétique chez 21 patients (comparaison du statut avant et 6 mois après pose de TIPS). Amélioration significative du poids corporel, de la masse musculaire, de la dépense énergétique de repos et des apports énergétiques. Pas de modification significative de la masse grasse. (Plauth et al, 2004 (151) ; figure extraite de Rössle et al, 2010 (133))

Conséquences du TIPS sur le métabolisme énergétique

Par définition, le TIPS entraine un shunt hépatique susceptible de modifier de façon importante le métabolisme des nutriments et des molécules dont la clairance est hépatique.

L'homéostasie glucidique serait ainsi modifiée par la pose de TIPS. D'après une étude réalisée par Holland Fischer et al, ni la capture hépatique ni la production endogène hépatique de glucose ne semblent affectées par l'insertion du TIPS (149). En revanche, la plupart des études s'intéressant aux modifications du métabolisme en conditions basales retrouvaient une majoration de l'hyperinsulinémie périphérique (149,152,154,156,157), particulièrement chez les sujets non diabétiques (158) alors que les taux de glycémie, de pro-insuline et de peptide C étaient inchangés (157,159). Il en résultait logiquement une augmentation de l'index d'insulinoresistance HOMA-IR. De plus, la glycémie mesurée 2 heures après charge orale en glucose n'était pas non plus modifiée (156). De même, les paramètres d'évaluation de l'équilibre glycémique (HbA1c et fructosamine) n'étaient pas non plus affectés, sur une période prolongée (149,156,157). Ainsi, la pose de TIPS ne parait pas associée à une augmentation de la prévalence du diabète par comparaison à des sujets témoins ne bénéficiant pas de cette approche thérapeutique (156). Parallèlement à la majoration de l'insulinémie, certains auteurs ont cependant observé une majoration de la glucagonémie (concernant essentiellement les sujets non diabétiques) qui pourrait être secondaire à une diminution de la clairance hépatique de cette hormone mais pourrait également traduire une simple réponse adaptative au contexte d'hyperinsulinémie (156,158). D'autres auteurs n'ont cependant pas retrouvé cette modification du taux circulant de glucagon (149).

Concernant le métabolisme protidique, le TIPS semble exercer un effet favorable via une augmentation des apports protéiques, alors que les paracentèses itératives sont associées à une perte protéique (environ 200 g pour 10 litres d'ascite évacués). Par ailleurs, deux études ont retrouvé une tendance à l'amélioration de l'albuminémie chez les patients porteurs de TIPS (147,150).

Le profil des hormones impliquées dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique est également susceptible d'être modifié.

Une étude a ainsi retrouvé une augmentation des concentrations sériques de leptine après pose de TIPS (aussi bien chez les hommes que chez les femmes) alors que le statut nutritionnel des patients tendait à s'améliorer (stabilisation voire augmentation de l'IMC) (160). Par contre, une autre étude n'a pas retrouvé de modification de la leptinémie sérique, ni de la masse grasse mesurée par impédancemétrie, 6 mois après pose de TIPS (120).

Concernant l'adiponectine, Thomsen *et* al, ont observé une élévation de 60% de l'adiponectinémie sérique 6 mois post-TIPS, une augmentation qui pourrait s'expliquer, entre autres hypothèses, par une diminution de la clairance hépato-biliaire mais aussi par des remaniements du tissu adipeux dans ce contexte d'anabolisme (120).

Comme nous l'avons évoqué, la cirrhose s'associe également à des changements du système GH/IGF1/IGFBP. Certains auteurs ont fait l'hypothèse que la pose de TIPS pourrait modifier le système GH/IGF1/IGFBP, ce qui permettrait de favoriser l'anabolisme et d'expliquer l'amélioration de la masse musculaire et/ou de la masse cellulaire active. Holland-Fischer *et* al, n'ont cependant pas observé de modification des concentrations de GH et d'IGF1, ni des taux d'IGFBP1, 2 et 3 après pose de TIPS (154). Cette constatation pourrait s'expliquer par l'aggravation de la fonction hépatique (évaluée avec les scores MELD et GEC) après pose de TIPS (défaut de synthèse d'IGF1).

Après analyse des données de la littérature, de nombreuses interrogations persistent en ce qui concerne les conséquences de la pose d'un TIPS chez le patient cirrhotique vis-à-vis de l'évolution de l'état nutritionnel et des modifications associées du métabolisme énergétique. De plus, à notre connaissance, aucune nouvelle étude consacrée à cette thématique spécifique n'a été réalisée depuis 2010. Parmi les points qui restent à préciser, nous pouvons citer les questions suivantes :

- Comment varie à moyen terme le poids corporel après pose de TIPS ?
- Si les patients cirrhotiques prennent ou reprennent du poids après pose de TIPS, s'agit-il majoritairement de masse maigre et/ou de masse grasse ? En d'autres termes, comment évolue leur composition corporelle ?
- Puisque l'insuline est un facteur adipogénique majeur, l'hyperinsulinémie qui est majorée après pose de TIPS est-elle responsable d'une augmentation de la masse grasse ?
- Existe-t-il d'autres facteurs, hormonaux ou autres, susceptibles de modifier le métabolisme après pose de TIPS ?

L'objectif de mon travail a été d'essayer de répondre à ces questions. Pour ce faire j'ai pu analyser rétrospectivement les données issues de deux cohortes de patients cirrhotiques ayant bénéficié de la pose de TIPS dans le cadre d'études cliniques menées au sein du Service d'Hépato-Gastroentérologie du CHU de Purpan, sous la direction des Pr BUREAU et PERON.

2ème partie : Travail personnel

Etude rétrospective chez 50 patients suivis dans le service d'Hépato-Gastro-Entérologie du CHU de Toulouse

INTRODUCTION

Le foie est considéré comme le carrefour métabolique de l'organisme. Compte tenu de la réduction de la masse cellulaire, de l'insuffisance hépatocytaire mais aussi de l'hypertension portale qui l'accompagnent, la cirrhose se complique généralement d'un état de malnutrition/dénutrition/sarcopénie et de perturbations du métabolisme énergétique. Un hyperinsulinisme et une insulinorésistance sont très fréquemment associés et conduisent au développement du diabète hépatogène.

La transplantation hépatique constitue le meilleur traitement de la cirrhose et de ses complications. Cependant, les transplants sont rares et, en raison de la présence de comorbidités, peu de patients en bénéficient.

L'ascite représente une des complications majeures de la cirrhose et concerne plus de la moitié des patients. L'anastomose portosystémique intrahépatique transjugulaire (TIPS) représente une alternative thérapeutique à la transplantation pour prendre en charge l'ascite lorsque celle-ci est au stade réfractaire (nécessité de l'association d'un traitement médical et de paracentèses itératives/récidivantes).

Par ailleurs, outre la prise en charge de l'ascite réfractaire, le TIPS tend à améliorer considérablement la survie des patients. Cette amélioration pourrait être en partie liée à un impact bénéfique du TIPS sur l'état nutritionnel comme le suggère une analyse récente de la littérature (148). Cependant, plusieurs interrogations persistent :

- Comment varie à moyen terme le poids corporel après pose de TIPS ?
- Si les malades prennent ou reprennent du poids après pose de TIPS, s'agit-il de masse maigre et/ou de masse grasse? En d'autres termes, comment évolue leur composition corporelle?
- L'insuline est un facteur adipogénique majeur. La majoration de l'hyperinsulinémie après pose de TIPS est-elle constante ? si oui, dans quelle mesure pourrait-elle contribuer à l'augmentation de la masse grasse ?
- Existe-t-il d'autres facteurs susceptibles de modifier le métabolisme après pose de TIPS ?

L'objectif de notre travail était d'apporter des éléments de réponse à ces questions. Pour ce faire, nous avons étudié une cohorte de patients cirrhotiques ayant bénéficié de la pose de TIPS au sein du Service d'Hépato-Gastroentérologie du CHU de Toulouse Purpan, sous la responsabilité des Pr BUREAU et PERON.

MATERIEL ET METHODES

Afin d'avoir une cohorte d'effectif suffisant, nous avons considéré comme éligibles à l'inclusion tous les patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans atteints de cirrhose et traités par mise en place d'un TIPS dans le cadre de deux protocoles de recherche menés entre août 2005 et décembre 2012, actuellement terminés.

Le 1^{er} protocole visait à déterminer si « l'encéphalopathie hépatique minimale (ECM) constituait un facteur prédictif de la survenue d'une encéphalopathie hépatique clinique (EHC) après pose de TIPS ».

Le 2^{ème} protocole (clinicalTrials.gov NCT00222014) comparait le TIPS (réalisé avec une prothèse couverte) au traitement par paracentèses récidivantes avec perfusion d'albumine dans la prise en charge de l'ascite réfractaire afin d'améliorer la survie.

1. Protocole 1 : Etude clinique EHM/EHC

1.1. Etude

Il s'agit d'une étude clinique monocentrique toulousaine, prospective et descriptive, incluant un suivi longitudinal.

1.2. Patients

Entre mai 2008 et janvier 2011, 54 patients (> 18 ans) ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Cirrhose authentifiée selon les recommandations.
- Pose d'un TIPS pour prise en charge de l'ascite réfractaire ou récidivante.

L'inclusion était effectuée 7 jours à 24 heures avant la mise en place du TIPS.

Les paramètres de non inclusion étaient les suivants :

- TIPS dans le cadre de l'urgence (hémorragie non contrôlée)
- Patient non francophone ou analphabète
- Présence d'une encéphalopathie hépatique de stade 2 (selon les critères de West-Haven) ou antécédents d'encéphalopathie hépatique récidivante (≥ 2 épisodes d'EHC/an); troubles visuels sévères; refus de participer à l'étude
- Absence d'évaluation pondérale à l'inclusion / Poids non disponible à l'inclusion
- Suivi < 9 mois en raison d'un décès, d'une transplantation hépatique ou d'une perte de vue.

1.3. Objectif de l'étude et critères de jugements

L'objectif principal était d'évaluer les performances d'un test visuel (de fréquence critique de clignotement des yeux (CFF)) et des tests psychométriques (PHES) mesurés avant pose de TIPS pour la prédiction de la survenue d'un épisode d'encéphalopathie hépatique clinique après la mise en place du TIPS.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer les performances du CFF et du PHES mesurés avant TIPS pour la prédiction de la survenue d'un épisode encéphalopathie hépatique clinique invalidante après la mise en place du TIPS.
- La description des autres évènements cliniques : apparition d'une EHM et évolution du PHES et du CFF; décompensation œdémato-ascitique, hémorragie digestive, insuffisance rénale; nombre de jours d'hospitalisation et le nombre d'hospitalisations; survenue d'une insuffisance cardiaque définie comme la présence d'un syndrome œdémateux sévère nécessitant l'utilisation de fortes doses de diurétiques (furosémide supérieur à 125mg/j).

1.4. Déroulement de l'étude

1.4.1. Procédure

La pose du TIPS était réalisée entre 1 et 7 jours après la visite d'inclusion.

1.4.2. Modalités de suivi

Les patients étaient suivis de la visite d'inclusion (V0), à 1 mois (V1), 3 mois (V3), 6 mois (V6), 9 mois (V9) et 12 mois (V12) après la pose du TIPS ou jusqu'à la date du décès ou de la transplantation hépatique.

A chaque visite, les patients bénéficiaient d'une évaluation clinique et d'un bilan biologique réalisé à jeun (dans la majorité du temps) afin de recueillir les paramètres suivants :

Données anamnestiques : âge, étiologie de la cirrhose, antécédents d'ascite, d'hémorragie digestive, d'insuffisance rénale, de carcinome hépato-cellulaire, antécédents neurologiques, traitement médical en cours, tabagisme actif, alcoolisme actif.

Données cliniques :

- Anthropométriques : poids, taille, tour de taille, pli cutané tricipital, pli cutané brachial et périmètre brachial (2 mesures du côté du bras non dominant), force musculaire de la main et de l'avant-bras ou « Grip-test » (3 mesures du côté de la main non dominante) évalué à l'aide du dynamomètre de Colin.

- Recherche de signes de rétention hydro-sodée et quantification : ascite, œdèmes des membres inférieurs ; recherche d'un ictère ou encore de troubles du sommeil.

Données biologiques :

- Hématologie : taux de prothrombine, facteur V, INR, hémoglobine, leucocytes, plaquettes
- Enzymes hépato-biliaires : ASAT, ALAT, gammaGT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Electrolytes sanguins, fonction rénale et métabolites : natrémie, urée, créatininémie, calcémie, ammoniémie
- Bilan nutritionnel : albuminémie, CRP
- Bilan glucidique : glycémie, insulinémie
- Bilan lipidique : triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, calcul du LDL-cholestérol selon la formule de Friedwald.

L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes du CHU de Toulouse. Tous les patients ont donné leur accord après avoir reçu une information orale et écrite. Ils ont signé un formulaire de consentement.

2. Protocole 2 : Etude clinique NCT00222014 « TIPS avec prothèses couvertes vs paracentèses et perfusion d'albumine pour le traitement de l'ascite récidivante ».

2.1. Etude

Il s'agit d'une étude multicentrique française, menée en ouvert, en deux groupes parallèles avec allocation aléatoire. Les patients étaient recrutés dans les centres hospitaliers de Toulouse, Angers et Lille.

2.2. Patients

Entre aout 2005 et décembre 2012, 62 patients ont été inclus dont 40 dans le centre investigateur de Toulouse.

Les paramètres d'inclusion étaient les suivants :

- Cirrhose documentée par les signes clinico-radiologiques habituels ou par une biopsie hépatique
- Age compris entre 18 et 70 ans
- Présence d'une ascite réfractaire ou récidivante

Les paramètres de non inclusion étaient les suivants :

- Patient ayant nécessité plus de 6 paracentèses de grand volume dans les 3 mois précédant l'étude
- Patients devant être transplantés moins de 6 mois après l'inclusion.
- Contre-indications usuelles à la pose de TIPS

2.3. Objectifs de l'étude et critères de jugements

L'objectif principal de cette étude était de comparer le TIPS réalisé avec une prothèse couverte vs les paracentèses itératives avec perfusion d'albumine dans la prise en charge de l'ascite réfractaire ou récidivante chez les patients cirrhotiques. Le critère primaire était la survie à un an.

Les objectifs secondaires étaient la récidive de l'ascite, l'échec du traitement, le taux d'encéphalopathie hépatique clinique et des autres complications liées à l'hypertension portale, le nombre d'hospitalisations sur une durée d'un an après l'inclusion.

2.4. Déroulement de l'étude

2.4.1. Procédures

Après allocation aléatoire, les patients pouvaient être inclus dans le groupe bénéficiant de la pose de TIPS (Viatorr ; TIPS endoprothesis, W.L. GORE and Associates, Inc. Flagstaff, Arizona. USA) ou bien dans le groupe associant paracentèse et perfusion d'albumine (8 grammes d'albumine pour 3 litres d'ascite évacués). Tous les patients devaient suivre un régime pauvre en sel.

Au cours du suivi, les patients ayant bénéficié de plus de 6 paracentèses en 3 mois pouvaient bénéficier d'un traitement par TIPS ou d'une transplantation hépatique.

2.4.2. Modalités initiales et de suivi.

Initialement, avant leur allocation aléatoire, les patients avaient bénéficié d'une évaluation diagnostique avec recherche d'encéphalopathie clinique et d'une échographie-doppler abdominale.

Les patients étaient ensuite suivis de la visite d'inclusion (V0), à 3 mois (V3), 6 mois (V6), 9 mois (V9) et 12 mois (V12) après la pose du TIPS ou jusqu'à la date du décès ou d'une transplantation hépatique.

A chaque visite, ils bénéficiaient d'une évaluation clinique et d'un bilan biologique réalisés à jeun (dans la majorité du temps) afin de recueillir les paramètres suivants :

Données anamnestiques : âge, étiologie de la cirrhose, antécédents (d'ascite, d'hémorragie digestive, d'insuffisance rénale, de carcinome hépato-cellulaire, de troubles neurologiques), traitement médical en cours et modifications éventuelles, alcoolisme actif.

Données cliniques :

- Anthropométriques : poids, taille, tour de taille, pli cutané tricipital, pli cutané brachial et périmètre brachial (2 mesures du côté du bras non dominant), force musculaire de la main et de l'avant-bras ou « Grip-test » (3 mesures du côté de la main non dominante) évalué à l'aide du dynamomètre de Colin.
- Recherche de signes de complications en rapport avec la maladie hépatique.

Données biologiques :

- Hématologie : taux de prothrombine, facteur V, INR, hémoglobine, leucocytes, plaquettes
- Enzymes hépato-biliaires : ASAT, ALAT, gammaGT, phosphatases alcalines, bilirubine
- Electrolytes sanguins, fonction rénale et métabolites : natrémie, urée, créatininémie, natriurèse des 24 heures, créatininurie des 24 heures
- Bilan nutritionnel : albuminémie, pré-albumunémie, orosomucoïde, haptoglobine, transferrine, RBP, CRP
- Bilan glucidique : glycémie, insulinémie
- Bilan lipidique : triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, calcul du LDL-cholestérol selon la formule de Friedwald.

Par ailleurs, de façon optionnelle, une évaluation de la composition corporelle par DEXA était réalisée à l'inclusion dans le protocole clinique (quel que soit le groupe dans lequel le patient était randomisé) et un an après la mise en place du TIPS dans le centre toulousain.

L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes du CHU de Toulouse et enregistrée auprès de clinicaltrials.gov (Numéro : NCT00222014). Tous les patients ont donné leur accord après avoir reçu une information orale et écrite. Ils ont signé un formulaire de consentement.

3. Etude rétrospective basée sur les données recueillies dans 2 études cliniques : « Modifications métaboliques et nutritionnelles associées à la pose de TIPS »

3.1. Schéma de l'étude rétrospective

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et longitudinale dans laquelle nous avons colligé les données déjà recueillies ou disponibles dans les dossiers médicaux des patients inclus dans les deux études cliniques EHM/EHC et NCT00222014.

3.2. Patients

Les sujets inclus dans cette cohorte représentent l'ensemble des patients ayant été inclus par le centre investigateur de Toulouse, atteints de cirrhose compliquée d'une ascite réfractaire et traités par mise en place d'un TIPS.

Les paramètres d'inclusion étaient les suivants :

- Détermination du poids réalisée à l'inclusion (V0).
- Prise en charge par TIPS. Dans le cadre de l'étude NCT00222014, nous avons considéré pour l'inclusion les patients ayant bénéficié de la pose d'un TIPS en 1^{ère} intention (patients randomisés dans le groupe « TIPS ») ou bien en 2^{ème} intention (patients initialement randomisé dans le groupe « paracentèses + perfusion d'albumine », puis ayant bénéficié d'un TIPS devant un échappement au traitement par paracentèses).
- Suivi pondéral minimal de 9 mois dans le cadre du protocole (V9).

Les paramètres de non inclusion étaient les suivants :

- Autre prise en charge que le TIPS : paracentèse et perfusion d'albumine ou transplantation hépatique
- Sortie d'étude avant 9 mois de suivi (V9).

Concernant l'étude EHM/EHC, 7/54 dossiers ont été exclus précocement, avant la pose du TIPS, en raison de l'absence de mesure pondérale disponible avant la pose de TIPS. Parmi les 47 dossiers potentiellement éligibles, 17/47 dossiers ont été exclus en raison d'un suivi inférieur à 9 mois. Ces 17/47 patients n'étaient pas statistiquement différents pour l'âge, le sexe, l'IMC et la sévérité de la cirrhose des 30/47 patients pris en compte pour la réalisation de notre travail. Le pourcentage de patients présentant une cirrhose d'origine alcoolique était supérieur dans le sous-groupe de patients inclus dans la cohorte par rapport aux patients non inclus (93,33% vs 70,59%, p = 0,039).

Concernant l'étude NCT00222014, 40/62 dossiers concernaient des patients recrutés dans notre centre investigateur toulousain et pouvaient être consultés sur place. Ces 40 patients ont été randomisés en deux groupes : 19/40 dans le groupe « TIPS 1 ère intention » et 21/40 dans le groupe « Paracentèses 1 intention ». Parmi les patients du groupe « Paracentèses 1 intention », 11/21 ont présenté un échappement thérapeutique et ont pu bénéficier de la pose de TIPS en 2 intention. Parmi les 30 (19 + 11) patients ayant bénéficié du TIPS, 6 patients ont été exclus pour sortie protocolaire précoce (3/19 patients et 3/11 patients respectivement). Ainsi, 24 dossiers étaient analysables.

Au total, cinquante-quatre dossiers ont été identifiés comme éligibles pour la réalisation de cette étude rétrospective, 30/54 patients ayant participé à l'étude EHM/EHC et 24/62 patients à l'étude NCT00222014. Quatre patients avaient participé aux deux protocoles.

Dans ces cas, nous avons colligé les paramètres clinico-biologiques recueillis dans le cadre de l'étude NCT00222014 en raison d'une meilleure exhaustivité des données. Au final, cette cohorte compte donc 50 dossiers analysables. Le diagramme de flux est présenté figure 1.

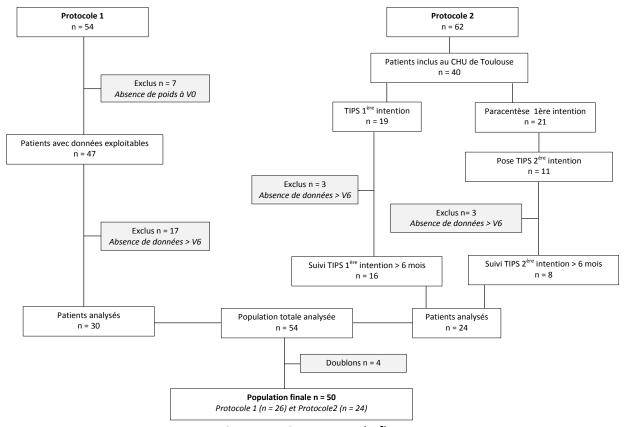


Figure 1. Diagramme de flux

3.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer de façon rétrospective les variations pondérales survenues dans l'année suivant la mise en place d'un TIPS chez des patients cirrhotiques.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Évaluer les variations de la corpulence.
- Identifier des facteurs cliniques et/ou biologiques prédictifs de l'évolution pondérale des patients.
- Décrire l'évolution des paramètres nutritionnels, de l'homéostasie glucidique et du métabolisme lipidique après mise en place du TIPS.
- Évaluer l'évolution de la composition corporelle mesurée par DEXA dans l'année suivant la mise en place du TIPS (évolution de masse grasse et de masse maigre, ainsi que la recherche d'une sarcopénie).

3.4. Critères de jugement

3.4.1. Critère principal

Variation pondérale 1 an après mise en place d'un TIPS.

3.4.2. Critères secondaires

Évaluation à 1 an des modifications des paramètres clinico-biologiques relatifs à l'état nutritionnel, au métabolisme glucidique et au métabolisme lipidique associés à la mise en place de TIPS :

- Données anthropométriques : tour de taille, périmètre brachial et plis cutanés tricipital et brachial mesurés à l'aide de la pince de Harpenden (2 mesures du côté du bras non dominant). Ces paramètres permettant une estimation de la masse grasse (pli cutané tricipital) et de la masse maigre (circonférence brachiale)
- Données de la composition corporelle évaluée par DEXA
- Fonction musculaire : mesure de la force musculaire de la main et de l'avant-bras ou « Grip-test » évalué à l'aide du dynamomètre de Colin (3 mesures du côté de la main non dominante).
- Paramètres nutritionnels : protéines nutritionnelles.
- Métabolisme glucidique : évolution de la glycémie et de l'insulinémie, identification d'un diabète et évaluation du degré d'insulinorésistance.
- Métabolisme lipidique

3.5. Méthodologie du recueil de données

Données sources

Dans les deux études cliniques princeps, tous les patients ont bénéficié d'un bilan pré-TIPS (visite d'inclusion). Par la suite, la fréquence des visites était identique dans les deux études : suivis à 1 mois (±15jours) (V1), à 3 mois (±1mois) (V3), à 6 mois (±1mois) (V6), à 9 mois (±1mois) (V9) et à 12 mois (±2mois) (V12). Parmi les 50 patients évalués dans notre cohorte, nous avons relevé 8 arrêts prématurés d'étude : transplantation hépatique (n=1), décès (n=1) ou patients perdus de vue (n=6). Pour ces sorties prématurées d'étude, les données des visites manquantes ont été remplacées par la méthode d'imputation LOCF (Last Observation Carried Forward), soit remplacement des valeurs manquantes par la dernière valeur observée, la dernière valeur observée étant définie comme la dernière valeur disponible à la visite étudiée.

Concernant les données de composition corporelle évaluées par DEXA, nous avons constaté un nombre important de données manquantes : seulement 50% des patients ont bénéficié des deux évaluations de la composition corporelle par DEXA (pré-TIPS et un an après la pose du TIPS).

3.6. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 10.1. Les variables quantitatives sont exprimées sous la forme moyenne ± écart type, les variables qualitatives en valeur absolue (pourcentage).

La comparaison de variables nominales entre les groupes a été réalisée avec le test du Chi2 ou le test exact de Fisher en fonction de l'effectif théorique attendu. La comparaison de variables quantitatives entre les groupes a été réalisée avec le test de Student pour les variables distribuées selon une loi normale ou avec le test de Kruskal Wallis dans le cas contraire.

Les analyses de corrélation entre les différents paramètres bio-cliniques ou radiologiques (composition corporelle) ont été réalisées en utilisant un modèle de régression linéaire.

L'analyse des facteurs prédictifs de reprise pondérale a été réalisée en utilisant un modèle de régression logistique polytomique ordinale (ologit).

Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

DESCRIPTION DE LA POPULATION TOTALE/ CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS

La population étudiée est de cinquante patients, 26 inclus dans l'étude clinique EHM/EHC et 24 dans l'étude clinique NCT00222014.

La durée moyenne de suivi de l'ensemble de la population est de 11,9 mois avec une médiane de 12 mois, un minimum de 8,3 mois et un maximum de 14,5 mois.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1. Pour l'ensemble de ces variables, le nombre de données manquantes (DM) est inférieur à 20%. Nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes concernant les données biocliniques, l'étiologie de la cirrhose et sa sévérité au moment de l'inclusion à l'exception du MFA. Les patients de l'étude clinique EHM/EHC avaient une adiposité mesurée au niveau du membre supérieur (aire de la masse grasse au niveau de la coupe

transversale réalisée à mi-bras) plus importante que ceux de l'étude clinique NCT00222014 ($18,31 \pm 16,26 \text{ cm}^2 \text{ vs } 9,22 \pm 5,28 \text{ cm}^2, p = 0,015$).

	Total	Groupe EHC/EHM	Groupe NCT00222014	р		
Paramètres généraux						
Effectif	50	26	24			
Sexe féminin	14 (28,0%)	6 (23,1%)	8 (33,3%)	0,420		
Age (ans)	58,0 ± 8,2	59,1 ± 9,2	56,9 ± 6,9	0,3456		
Paramètres anthropométriques						
Poids (kg)	69,2 ± 13,6	70,7 ± 13,0	67,7 ± 14,3	0,437		
IMC (kg/m²)	24,1 ± 4,3	24,5 ± 4,5	23,7 ± 4,2	0,536		
Grip test (UI)	18,4 ± 13,4	20,5 ± 13,3	16,5 ± 13,4	0,341		
MMA (cm²)	38,2 ± 12,7	37,9 ± 14,1	38,4 ± 11,8	0,886		
MFA (cm²)	13,5 ± 12,5	18,3 ± 16,3	9,2 ± 5,3	0,015		
Paramètres en rapport avec la cirrho	ose					
Etiologie de la cirrhose						
Alcool	47 (94%)	24 (92,3%)	23 (95,8%)	0,600		
Score de CHILD						
A	6 (12%)	5 (19,2%)	1 (4,2%)			
В	36 (72%)	18 (69,2%)	18 (75,0%)	0,213		
С	8 (16%)	3 (11,5%)	5 (20,8%)			
Albuminémie (g/l)	31,9 ± 0,7	32,0 ± 1,2	31,7 ± 0,7	0,795		
Bilirubinémie (mmol/l)	32,3 ± 3,2	35,9 ± 4,8	28,3 ± 4,1	0,239		
Créatininémie (µmol/l)	83,7 ± 3,9	81,3 ± 5,1	86,3 ± 6,0	0,528		
TP (%)	61,8 ± 2,0	60,8 ± 3,1	62,8 ± 2,7	0,625		

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion.

IMC : *Indice de masse corporelle*

MMA « Mid arm Muscle Area » : Aire musculaire au niveau de la coupe transversale réalisé à mi-bras MFA « Mid arm Fat Area » : Aire de la masse grasse au niveau de la coupe transversale réalisé à mi-bras

TP : taux de prothrombine

La mesure du tour de taille n'a pas été réalisée chez 40% des patients compte tenu des difficultés pratiques liées à la présence de la cirrhose (difficultés d'identification des repères anatomiques). Pour les 30 patients chez lesquels la mesure avait été recueillie, nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes (97,05 \pm 11,97 cm vs 104,6 \pm 9,82 cm, p = 0,096).

Les paramètres hémodynamiques hépatiques avant et immédiatement après la pose du TIPS sont présentés dans le tableau 2. Au moins l'une de ces deux mesures était manquante pour 10 patients, soit 20% de la population. Pour les 40 patients évaluables, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes.

	Total	Groupe EHC/EHM	Groupe NCT00222014	р
GPC initial (mmHg)	16,0 ± 4,3	15,7 ± 4,8	16,4 ± 3,7	0,670
GPC final (mmHg)	4,9 ± 1,5	4,8 ± 1,6	4,9 ± 1,3	0,856
Différence (mmHg)	11,2 ± 3,8	10,9 ± 4,1	11,5 ± 3,5	0,650

Tableau 2. Caractéristiques hémodynamiques hépatiques avant et immédiatement après la pose du TIPS

GPC: gradient porto-cave

Nous avons caractérisé le métabolisme glucidique des patients selon le statut diabétique codé par l'investigateur et la glycémie à jeun. Trois patients (6%) ne sont pas évaluables,

aucune des deux variables n'étant renseignée. Parmi les 47 patients évaluables : 11 (23,4%) présentaient un diabète de type 2 ou hépatogène connu, 36 (76,6%) n'avaient pas de diabète connu (Tableau 3).

	Diabète rapporté	Absence de diabète rapporté
Effectif à l'inclusion	11 (23,4%)	36 (76,6%)
Moyenne glycémique (mmol/l)	7,9 ± 3,4	5,6 ± 1,9

Tableau 3. Caractéristiques métaboliques des patients à l'inclusion (pré-TIPS) dans l'ensemble de la population.

Nous avons catégorisé le statut métabolique les 36 patients sans diabète connu en fonction de leur glycémie à jeun selon les recommandations ADA 2014 (161): 24 (66,7%) étaient normo glycémiques, 7 (19,4%) étaient pré-diabétiques et 5 (13,9%) étaient diabétiques (Tableau 4). Sur l'ensemble des 47 patients évaluables, 23 (48,9%) patients présentaient donc un métabolisme du glucose altéré.

	Normo glycémie	Pré-diabète	Diabète
Effectif (n)	24	7	5
Moyenne glycémie (mmol/l)	4,7 ± 0,6	6,1 ± 0,2	9,1 ± 2,9
Moyenne insulinémie (mU/l)	19,3 ± 11,9	29,0 ± 11,1	48,3 ± 19,4
Moyenne HOMA-IR	3,9 ± 2,4	7,9 ± 2,9	18,2 ± 5,4

Tableau 4. Caractéristiques métaboliques à l'inclusion (pré-TIPS) des 36 patients sans DT2 rapporté dans le dossier médical.

Normo glycémie : glycémie à jeun < 5,6 mmol/l Pré-diabète : 5,6 ≤ glycémie à jeun < 7 mmol/l

Diabète : glycémie à jeun ≥ 7mmol/l

CRITERE PRINCIPAL: EVOLUTION PONDERALE 1 AN APRES LA POSE DU TIPS

Le poids moyen évolue de 69.2 ± 13.6 kg à l'inclusion à 76.9 ± 15.5 kg un an après la pose de TIPS (p<0,0001) (Figure A). La variation pondérale moyenne est de +7.6 \pm 8.8 kg soit une augmentation du poids corporel de 11.7 \pm 14.3 % par rapport au statut initial (Figure 2).

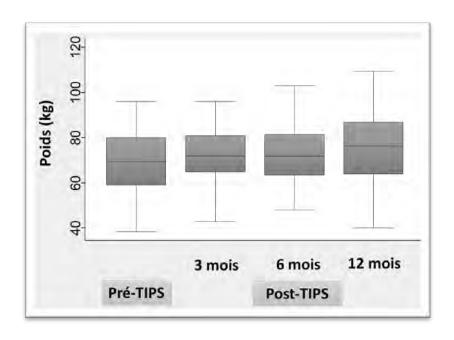


Figure 2. Evolution du poids après pose du TIPS (T=0, 3, 6, 12 mois)

Nous avons observé une variabilité interindividuelle importante dans cette population (Figure 3). Sept patients ont perdu du poids (avec un maximum de - 5 kg) et six ont maintenu un poids pouvant être considéré comme strictement stable (variation de 0 à < + 1 kg). Près d'un tiers des patients ont pris plus de 15 kg.

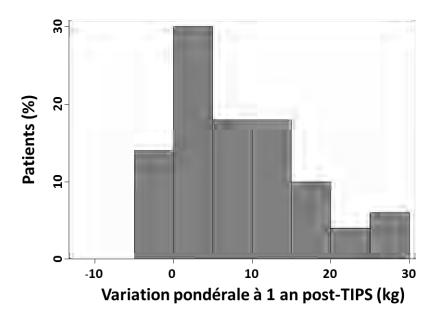


Figure 3. Variation pondérale 1 an après pose de TIPS. Répartition en classes de 5 kg.

CRITERES SECONDAIRES

Evolution de la corpulence

Parallèlement à la prise de poids, l'IMC évolue de 24,1 \pm 4,3 kg/m² à 26,8 \pm 5,0 kg/m² (p<0,0001).

Facteurs prédictifs de l'évolution pondérale

Une des préoccupations du clinicien est de déterminer si le patient va prendre du poids, et, si oui, dans quelles proportions. Nous avons donc choisi d'aborder le problème sous l'angle de la pratique clinique. Ainsi, au lieu de nous limiter à l'analyse des valeurs numériques brutes (variation pondérale en kg), nous avons classé les patients en quatre groupes : « Perte pondérale » - « Stabilisation pondérale » - « Prise de poids modérée » - « Prise de poids importante » (tableau 5 et figure 3).

Il n'y a pas à notre connaissance de recommandations pour évaluer et classifier l'évolution pondérale positive contrairement à l'évaluation de la dénutrition et de sa sévérité. En l'absence de standardisation des conditions de mesure et les spécificités cliniques de la population étudiée (variabilité du statut nutritionnel initial, des objectifs nutritionnels et du délai séparant la ponction d'ascite de la pesée), nous avons considéré que le poids était stable pour une variation équivalente à ± 5% du poids initial. Parmi les patients repreneurs de poids, nous avons séparé les reprises importantes des reprises modérées en considérant le seuil de 15%, en référence aux critères d'évaluation diagnostique de la dénutrition chez l'adulte qui permettent de différencier la dénutrition de la dénutrition sévère (Recommandations ANAES, septembre 2003)(162).

En outre, nous avons considéré qu'une perte de plus de 5% du poids initial constituait une perte pondérale cliniquement significative. Trois patients étaient concernés (Tableau 6). Le profil d'évolution pondérale est différent d'un patient à l'autre mais systématiquement caractérisé par des fluctuations.

Groupe	Evolution pondérale (%)	Effectif
Perte pondérale	- 10,0 à - 5,1	3 (6%)
Stabilisation pondérale	- 5 à + 5 <i>,</i> 0	17 (34%)
Prise de poids modérée	+ 5,1 à + 14,9	11 (22%)
Prise de poids importante	≥ 15,0	19 (38%)

Tableau 5. Répartition des patients en fonction de l'évolution pondérale.

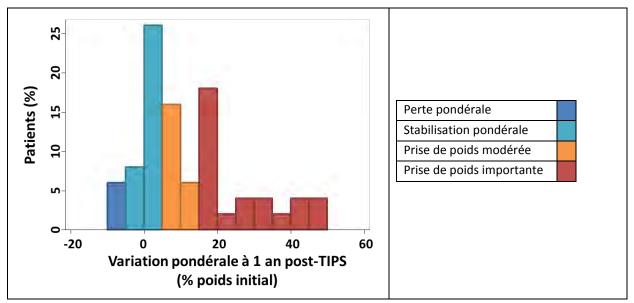


Figure 3. Répartition des patients en fonction de l'évolution pondérale.

		Poid	s (kg)		
Patient	Duá TIDO	Post-TIPS			Variation pondérale (%)
	Pré-TIPS	3 mois 6 mois 12 mois		12 mois	
Α	44	43	DM	40	-9,1
В	58	58	64	53	-8,6
С	89	88	94	84	-5,6

Tableau 6. Evolution pondérale des 3 patients du groupe « Perte pondérale ».

DM : donnée manquante

Patient A: femme de 52,5 ans à l'inclusion (étude clinique NCT00222014), antécédent de cirrhose d'origine éthylique. Randomisée initialement dans le groupe « Paracentèses 1^{ère} intention » avec un poids de 37 kg à l'inclusion (après une paracentèse). Cinq mois plus tard, switch dans le groupe « TIPS 2^{ème} intention », avec un poids de 44 kg. Disparition précoce des signes de surcharge hydro-sodée avec perte initiale de 2 kg à 2 mois et reprise d'1 kg à 3 mois post-TIPS. A la fin de l'étude, le poids était de 40 kg dans un contexte de bon état général. Le suivi à plus long terme montre une évolution pondérale fluctuante bien qu'il n'y avait aucune surcharge hydro-sodée (TIPS perméable) avec un poids à 46 kg à 20 mois, 44 kg

à 26 mois et 43 kg à 32 mois. Au total, l'évolution pondérale est fluctuante sans qu'aucun facteur n'ait été identifié.

Patient B: homme de 51 ans à l'inclusion (étude clinique NCT00222014), antécédents de lymphome Hodgkinien traité 15 ans auparavant par chimiothérapie et d'un syndrome anxiodépressif traité par mirtazapine. Randomisé dans le groupe « TIPS 1^{ère} intention » avec un poids initial de 58 kg, il perd initialement 4 kg à 1 mois post TIPS dans un contexte de reprise de la consommation d'alcool, de nouvel épisode anxio-dépressif et d'un arrêt du traitement par mirtazapine. Hospitalisation en centre de sevrage avec reprise d'un traitement antidépresseur (paroxétine), permettant une reprise pondérale (poids de 58 kg à 3 mois et de 64 kg à 6 mois), le sevrage et une amélioration de l'état général. Reprise par la suite de l'éthylisme et diminution du poids jusqu'à 53 kg. Au total, l'évolution pondérale fluctuante pourrait être liée à une fragilité thymique et une reprise de la consommation éthylique à deux reprises.

Patient C: homme de 63 ans (étude clinique EHM/EHC), antécédent de cirrhose d'origine éthylique. Perte de poids très précoce pour atteindre 83 kg avec une disparition des signes de surcharge hydro-sodée. Ré-ascension progressive du poids jusqu'au 6ème mois post-TIPS pour atteindre 94 kg. Succession par la suite d'un syndrome dépressif (traité par fluoxétine), d'un traumatisme de l'épaule avec fracture et d'une probable candidose digestive (nécessitant un traitement par fluconazole), entrainant une perte pondérale (79 kg à 9 mois et 84 kg à 12 mois).

Ces 3 patients présentant une variation pondérale à 12 mois post-TIPS considérée comme négative ont été exclus de l'analyse à la recherche de facteurs prédictifs de reprise pondérale.

Nous avons considéré comme facteurs prédictifs potentiels les paramètres qui, parmi les variables exploitables, présentaient une relevance clinique : les paramètres phénotypiques descriptifs habituels d'une population et ceux plus spécifiques caractérisant les patients cirrhotiques bénéficiant de la pose d'un TIPS. Nous avons modélisé les probabilités liées à l'appartenance à chaque classe (« Stabilisation pondérale », « Prise de poids modérée » ou « Prise de poids importante ») en utilisant un modèle de régression logistique ordinale (ologit), en analyse uni-variée puis en analyse multivariée avec tri descendant.

En analyse uni-variée, une MFA initiale élevée était prédictive d'une diminution du risque d'appartenir aux groupes « Prise de poids modérée » ou « Prise de poids importante » (OR = 0,991, p = 0,025) (tableau 7). Les autres facteurs n'apparaissaient pas comme des facteurs déterminant du profil d'évolution pondérale positive.

Facteur de reprise pondérale Paramètre évalué en pré-TIPS (T=0 mois)	OR	p-value
Sexe	0,860	0,797
IMC (kg/m²)	0,910	0,138
Force musculaire évaluée par le Grip-test	1,010	0,747
MMA (cm²)	0,991	0,662
MFA (cm²)	0,910	0,025
Diabète rapporté	1,059	0,924
Sévérité de la cirrhose (évaluée par le score de CHILD)	1,517	0,383

Tableau 7. Facteurs prédictifs potentiel de reprise pondérale après la pose de TIPS en analyse uni-variée.

IMC : Indice de masse corporelle TP : taux de prothrombine

MMA « Mid arm Muscle Area » : Aire musculaire au niveau de la coupe transversale réalisé à mi-bras MFA « Mid arm Fat Area » : Aire de la masse grasse au niveau de la coupe transversale réalisé à mi-bras

En analyse multivariée nous n'avons pas mis en évidence d'autres facteurs influençant la reprise pondérale.

Profil d'évolution pondérale du groupe « Prise de poids importante »

Nous avons ensuite étudié le profil évolutif du groupe « Prise de poids importante ».

Alors que nous observions une tendance moyenne à la prise de poids régulière en considérant les données poolées (Figure 4), nous avons retrouvé une très grande variabilité lorsque nous avons examiné les profils individuels (Figure 5). Au total, il semble que deux profils évolutifs puissent être distingués :

- Profil de reprise pondérale marquée initialement, suivie du maintien du poids atteint
- Profil de prise pondérale progressive, s'accentuant sur l'ensemble du suivi.

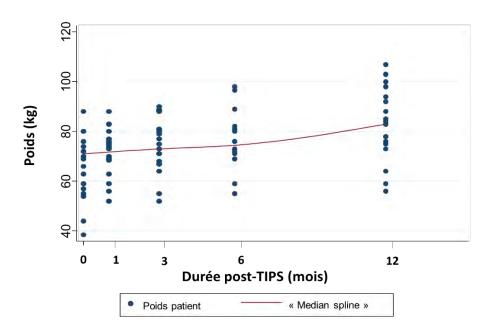


Figure 4. Evolution pondérale moyenne dans le groupe « Prise de poids importante »

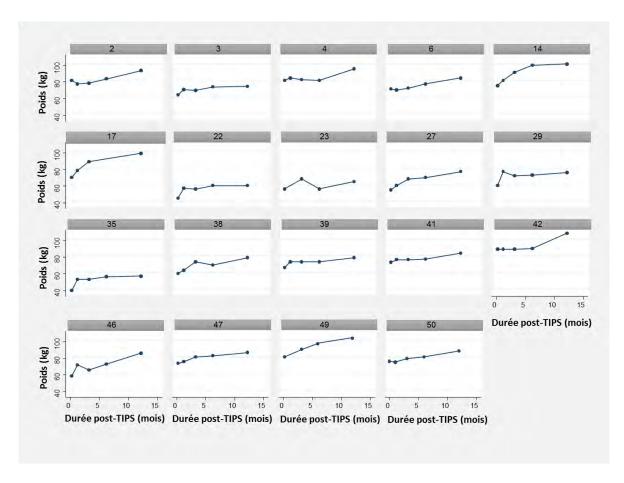


Figure 5. Evolution pondérale individuelle des patients du groupe « Prise de poids importante ».

Évolution de l'état nutritionnel et du métabolisme glucido-lipidique.

Nous avons ensuite analysé les modifications des paramètres clinico-biologiques relatifs à l'état nutritionnel, au métabolisme glucidique et au métabolisme lipidique associées à la mise en place de TIPS dans notre population totale.

Etat nutritionnel

Parallèlement à l'évolution pondérale positive en moyenne, nous avons observé une augmentation significative de la masse et de la force musculaire (respectivement évaluées par le MMA et le Grip-test) ainsi qu'une augmentation de la masse adipeuse (évaluée par le MFA) au niveau des membres supérieurs (Tableau 8).

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р
MMA (cm²)	36,0 ± 11,4	49,4 ± 13,4	< 0,0001
MFA (cm²)	13,2 ± 12,7	22,6 ± 13,3	< 0,0001
Grip test (UI)	18,5 ± 14,0	23,9 ± 17,8	0,003

Tableau 8. Paramètres anthropométriques.

DM en fonction du paramètre : MMA et MFA (n=7), Grip-test (n=18).

MMA « Mid arm Muscle Area » : Aire musculaire au niveau de la coupe transversale réalisé à mi-bras MFA « Mid arm Fat Area » : Aire de la masse grasse au niveau de la coupe transversale réalisé à mi-bras

Le taux d'albuminémie n'est par contre pas modifié après pose de TIPS (32,1 \pm 4,5 g/l vs 32,5 \pm 7,0 g/l, p = 0,672).

L'évolution des autres paramètres du bilan nutritionnel n'a été mesurée que pour les patients de l'étude clinique NCT00222014. La concentration d'orosomucoïde a diminuée de façon significative alors que les autres paramètres (CRP, pré-albuminémie, RBP et transferrinémie) n'ont pas été modifiés (Tableau 9).

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р	
Pré-albuminémie (g/l)	0,10 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,23	
RBP (g/I)	0,019 ± 0,009	0,018 ± 0,006	0,34	
Transferrine (g/I)	1,71 ± 0,52	1,88 ± 0,58	0,242	
Orosomucoide (mg/l)	711 ± 309	488 ± 184	0,001	
CRP (mg/l)	16.6 ± 13.7	13.6 ± 13.6	0,113	

Tableau 9. Protéines nutritionnelles et inflammatoires des patients de l'étude clinique NCT00222014. DM en fonction du paramètre : CRP (n=0), pré-albuminémie et orosomucoïde (n=6), transferrinémie (n=7) et RBP (n=8).

RBP: « Retinol Binding Protein »

Paramètres métaboliques

• Paramètres glucidiques

Afin d'étudier l'évolution des paramètres glucidiques après pose de TIPS, nous avons constitué trois groupes de patients :

- 24 sujets normoglycémiques (glycémie à jeun < 5,6 mmol/l)
- 7 sujets pré-diabétiques (5,6 ≤ glycémie à jeun < 7 mmol/l)
- 16 sujets diabétiques associant ceux dont le diabète était codé par l'investigateur (n=11) et ceux dont le diabète était retenu devant une glycémie veineuse à jeun > 7 mmol/l (n=5)

L'évolution des paramètres glucidiques de ces patients est présentée dans les Tableaux A, B, C et D.

La glycémie à jeun des patients normoglycémiques a augmenté de façon significative après la pose de TIPS (p=0,038). D'après ce paramètre biologique, 1 an après la pose de TIPS, 2/24 patients étaient devenus diabétiques et 6/24 patients présentaient un pré-diabète. L'insulinémie a augmentée de plus du double et l'index d'insulinorésistance HOMA-IR a quasiment triplé.

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р
Glycémie (mmol/l)	4,7 ± 0,6	5,2 ± 1,2	0,038
Insulinémie (mU/I)	19,3 ± 11,9	44,7 ± 76,0	0,160
HOMA-IR	3,9 ± 2,4	11,3 ± 21,3	0,143

Tableau A. Paramètres glycémiques des patients initialement normoglycémiques

La glycémie à jeun et l'insulinémie des patients pré-diabétiques ont discrètement augmenté après la pose de TIPS, alors que l'index d'insulino-résistance HOMA-IR a augmenté de 60%. Chez 1/7 patient, un diabète a été diagnostiqué au cours du suivi et un traitement par insulinothérapie a été introduit.

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р
Glycémie (mmol/l)	6,1 ± 0,2	7,3 ± 4,4	0,520
Insulinémie (mU/I)	29,0 ± 11,1	32,9 ± 18,3	0,715
HOMA-IR	7,8 ± 2,9	12,5 ± 11,5	0,337

Tableau B. Paramètres glycémiques des patients initialement pré-diabétiques

La glycémie à jeun des patients diabétiques n'a pas été modifiée après la pose de TIPS ($8,3 \pm 3,2 \text{ vs } 7,6 \pm 2,2 \text{ ; p} = 0,680$). Les 3 patients diabétiques traités par insulinothérapie étant exclus, bien que la glycémie reste stable, l'insulinémie et l'index d'insulino-résistance HOMA-IR ont eu tendance à diminuer.

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р
Glycémie (mmol/l)	8,3 ± 3,2	7,6 ± 2,2	0,680
Insulinémie (mU/l)	48,3 ± 30,5	37,5 ± 30,7	0,198
HOMA-IR	19,9 ± 19,5	13,8 ± 13,5	0,259

Tableau C. Paramètres glycémiques des patients diabétiques

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р
Glycémie (mmol/l)	8,5 ± 3,7	7,5 ± 2,5	0,475
Insulinémie (mU/l)	57,8 ± 29,4	35,2 ± 23,6	0,171
HOMA-IR	24,7 ± 20,4	13,4 ± 12,0	0,233

Tableau D. Paramètres glycémiques des patients diabétiques non insulinotraités

• Paramètres lipidiques

Concernant le bilan lipidique, le taux plasmatique de cholestérol total est significativement diminué après pose de TIPS en lien avec une diminution du LDL alors que le HDL et les triglycérides ne sont pas modifiés (Tableau 10).

	Pré-TIPS	Post-TIPS	р
Cholestérol total (mmol/l)	3,3 ± 1,1	2,6 ± 1,6	0,010
Triglycérides (mmol/l)	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,268
HDL (mmol/l)	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5	0,989
LDL (mmol/l)	1,9 ± 0,9	1,4 ± 1,0	0,020

Tableau 10. Paramètres du bilan lipidique. Données manquantes (n=13,26%)

Evolution de la composition corporelle évaluée par DEXA à 1 an post TIPS.

Dans le cadre de l'étude clinique NCT00222014, 12 patients ont bénéficié d'une évaluation de la composition corporelle par DEXA avant la pose du TIPS et un an après. Les principales caractéristiques à l'inclusion (pré-TIPS) de ces patients sont présentées dans le tableau 11.

	Population totale	Population ayant bénéficié de la composition corporelle	Population n'ayant pas bénéficié de la composition corporelle	р	
Effectif	50	12	38		
Sexe féminin	14 (28%)	5 (41,7%)	9 (23,7%)	0,226	
Age (ans)	58,0 ± 8,2	55,7 ± 6,6	58,7 ± 8,6	0,268	
Paramètres anthropométriques					
Poids (kg)	69,2 ± 13,6	64,0 ± 13,3	70,9 ± 13,4	0,122	
IMC (kg/m²)	24,1 ± 4,3	22,3 ± 3,8	24,7 ± 4,4	0,084	
Tour de taille (cm)	99,6 ± 11,7	102,6 ± 10,7	99,0 ± 12,0	0,535	
Grip test (UI)	18,4 ± 13,4	15,4 ± 16,1	19,4 ± 12,5	0,415	
Paramètres du métabolisme glucidique					
Diabète (type 2 ou hépatogène)	11 (22%)	2 (16,7%)	9 (23,7%)	0,609	
Insulinémie (mU/I)	29,3 ± 22,7	24,9 ± 21,9	30,5 ± 23,1	0,517	
Glycémie (mmol/l)	6,1 ± 0,4	6,2 ± 2,2	6,1 ± 2,6	0,867	
HOMA-IR	9,6 ± 13,2	7,2 ± 8,0	10,3 ± 14,3	0,563	
Paramètres en rapport avec la cirrhose					
Etiologie de la cirrhose					
Alcool	47 (94%)	12 (100%)	35 (92%)	0,315	
Score de CHILD					
A	6 (12%)	1 (8,3%)	5 (13,2%)		
В	36 (72%)	9 (75,0%)	27 (71,1%)	0,904	
С	8 (16%)	2 (16,7%)	6 (15,8%)		
Albuminémie (g/l)	31,9 ± 0,7	32,5 ± 4,3	31,7 ± 5,1	0,621	
Bilirubinémie (mmol/l)	32,3 ± 3,2	24,9 ± 23,7	34,6 ± 22,0	0,198	
TP (%)	61,8 ± 2,0	67,8 ± 15,8	59,9 ± 13,7	0,102	
Paramètres hémodynamiques					
GPC initial (mmHg)	16,0 ± 4,3	16,7 ± 3,9	15,8 ± 4,5	0,607	
GPC final (mmHg)	4,9 ± 1,5	5,0 ± 1,4	4,8 ± 1,5	0,734	
Différence GPC (mmHg)	11,2 ± 3,8	11,7 ± 3,5	11,0 ± 3,9	0,650	

Tableau 11. Caractéristiques anthropométriques des patients ayant bénéficié d'une évaluation de la composition corporelle par DEXA à l'inclusion (pré-TIPS).

IMC : Indice de masse corporelle TP : taux de prothrombine GPC : gradient porto-cave

L'évaluation initiale de la composition corporelle par DEXA avait été réalisée en moyenne deux semaines (14,25 jours) avant la réalisation du TIPS (médiane 8,5 jours, minimum 38 jours avant et maximum 33 jours après), n=10 avant la pose du TIPS et n=2 après la pose du TIPS.

Le délai moyen entre la DEXA pré-TIPS et la DEXA post-TIPS était de 381± 43 jours (médiane 370 jours, minimum 323 jours et maximum 467 jours).

L'évolution des différents paramètres de la composition corporelle évaluée par DEXA est présentée dans le tableau 12.

	Pré-TIPS	Post-TIPS	Delta entre pré et post TIPS	n	
	Pre-TIP3	P051-11P3	Moyenne ± ET [IC95]	р	
Poids (kg)	66,6 ± 13,8	76,0 ± 18,1	9,5 ± 8,10 [4,3;14,6]	0,007	
IMC (kg/m²)	23,3 ± 4,4	26,6 ± 5,8	3,3 ± 2,9 [1,5;5,2]	0,007	
Masse grasse (kg)	14,6 ± 8,1	23,1 ± 13,9	8,5 ± 8,3 [3,2;13,8]	0,005	
Masse grasse (%)	22,1 ± 8,5	30,0 ± 13,1	7,9 ± 7,7 [3,0;12,8]	0,016	
Masse maigre (kg)	49,4 ± 9,9	50,5 ± 11,4	1,0 ± 4,6 [-1,9;3,9]	0,470	
Masse maigre(%)	74,8 ± 7,9	67,6 ± 12,3	-7,2 ± 7,2 [-11,8;-2,6]	0,016	
Masse maigre appendiculaire (kg)	17,7 ± 4,5	21,0 ± 5,6	3,4 ± 1,8 [2,2;4,5]	0,001	
Indice de masse maigre squelettique (kg/m²)	6,1 ± 1,1	7,3 ± 1,3	1,2 ± 0,6 [0,8;1,5]	0,001	
Masse maigre tronc (kg)	28,4 ± 5,4	25,9 ± 5,7	-2,5 ± 3,5 [-4,7;-0,3]	0,027	
Masse grasse tronc (kg)	11,9 ± 4,2	15,7 ± 5,9	4,3 ± 4,0 [1,7;6,8]	0,005	
Masse grasse tronc (%)	12,1 ± 4,3	15,8 ± 6,1	3,7 ± 3,7 [1,4;6,1]	0,009	
Rapport %MG tronc/ %MG totale (%)	54,5 ± 4,6	53,7 ± 4,5	-0,8 ± 4,5 [-3,6;2,1]	0,733	

Tableau 12. Composition corporelle évaluée par DEXA

IMC : Indice de masse corporelle

MG: masse grasse

Compte tenu de la faiblesse de l'effectif, nous avons réalisé une étude essentiellement descriptive de l'évolution de la composition corporelle.

Poids corporel et corpulence

Un an après la pose de TIPS, le poids corporel moyen de ces 12 patients a augmenté de 66,6 \pm 13,8 kg à 76,0 \pm 18,1 kg soit une prise pondérale moyenne de 9,5 \pm 8,1 kg. L'IMC est passé de 23,2 \pm 4,4 kg/m² à 26,6 \pm 5,8 kg/m² soit une augmentation de 3,3 \pm 2,9 kg/m².

La variation pondérale moyenne est de + 14,3% par rapport au poids initial (p=0,007). Comme précédemment, nous avons classé nos patients en quatre sous-groupes : aucun patient dans le groupe « Perte pondérale », 3 dans le groupe « Stabilisation pondérale », 3 dans le groupe « Prise pondérale modérée » et 6 dans le groupe « Prise pondérale importante » (Figure 6).

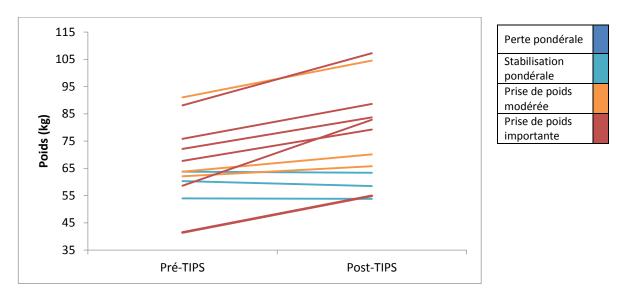


Figure 6. Effet du TIPS à un an sur l'évolution pondérale.

Avant la pose du TIPS, 2 patients présentaient un état d'insuffisance pondérale (IMC entre 17,1 et 18,4 kg/m²), 7 patients avaient une corpulence dans les limites de la normale (IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m²), 2 patients étaient en surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m²) et 1 patient était obèse (IMC ≥ 30 kg/m²). Un an après la pose de TIPS, deux patients n'ont modifié ni leur corpulence ni leur composition corporelle (l'un est resté en état d'insuffisance pondérale et l'autre est resté mince), un patient a diminué sa corpulence corporelle (avec diminution de la masse maigre et augmentation de la masse grasse) et neuf patients ont augmenté leur corpulence (parmi eux, seulement deux n'ont pas modifié leur masse grasse). L'évolution individuelle de l'indice de masse corporelle est présentée dans la figure 7.

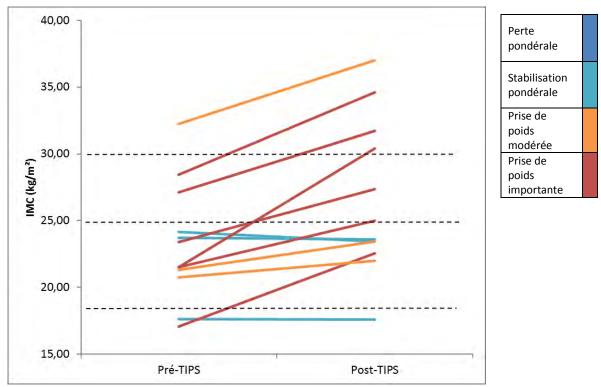


Figure 7. Effet du TIPS à un an sur la corpulence

Masse grasse

Après pose de TIPS, la masse grasse a augmenté de 8,5 kg (IC95% [3,2 ;13,8]) soit une variation (Δ) moyenne de la proportion de masse grasse de + 7,9% (IC95% [3,0 ;12,8]). Cependant, l'évolution de l'adiposité est très hétérogène entre les patients : perte de MG (Δ < -5%) n= 3, stable (-5% < Δ <+ 5%) n=1, prise de MG (Δ > 5%) n=8 (Figure 8).

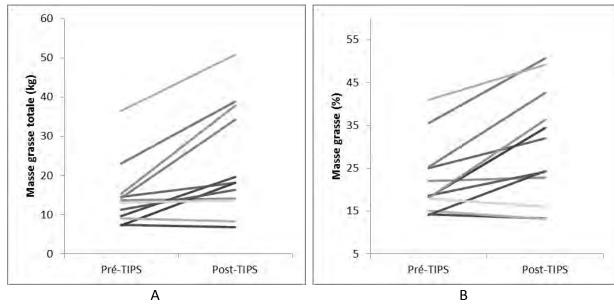


Figure 8. Evolution de la masse grasse 1 an après pose de TIPS. A. Masse grasse (kg), B. Proportion de masse grasse (%)

La variation de MG est positivement corrélée avec la prise pondérale totale (r=0,643, p=0,02) (Figure 9).

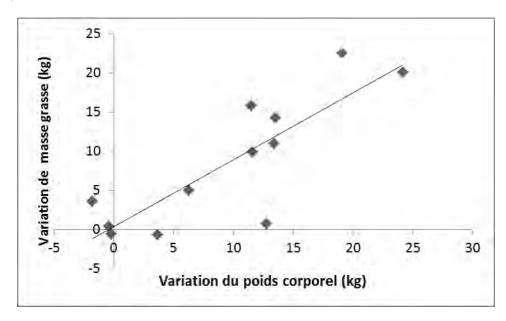


Figure 9. Corrélation entre la variation de masse grasse et la variation pondérale.

L'augmentation de l'adiposité s'est faite de façon globalement homogène sur l'ensemble du corps avec une augmentation proportionnelle de la MG tronculaire par rapport à la MG totale (r²=0,957, p<0,0001) (Figure 10).

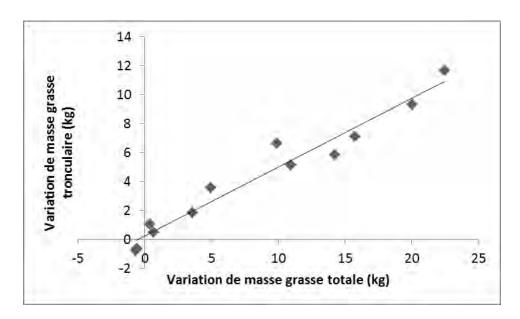


Figure 10. Corrélations entre la variation de masse grasse et la variation pondérale un an après pose de TIPS

Comme pour l'évolution de la MG totale, l'évolution de la MG tronculaire s'est faite de manière hétérogène (augmentation ≤ 1 kg ou bien > 1 kg). Deux tiers des patients ont augmenté leur proportion de MG tronculaire (Figure 11).

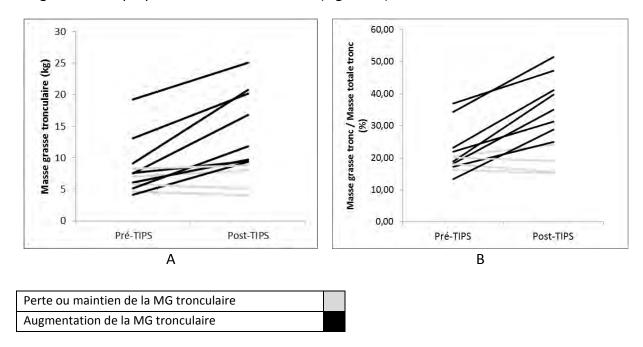


Figure 11. Evolution de la masse grasse tronculaire 1 an après pose de TIPS.

A. Masse grasse tronculaire (kg), B. Adiposité tronculaire (%)

Ainsi, nous observons une augmentation de la masse grasse qui se répartie de façon globalement homogène sur l'ensemble du corps : + 4,3 kg sur le tronc et + 4,2 kg sur les

membres. Ces valeurs brutes sont confirmées par le rapport %MG tronc/%MG totale qui reste stable.

Masse maigre

Nous observons une augmentation non significative de la masse maigre, de 1,0 kg (IC 95% [-1,9;3,9]) sur l'ensemble du groupe Figure 12). L'analyse détaillée retrouve : perte de MM (> 2 kg) n=3, stabilisation de la MM (\pm 2 kg) n=3, prise de MM (> 2 kg) n=6. Cependant, en termes de proportion par rapport au poids corporel total, la masse maigre a significativement diminué de 7,2% (IC95% [-11,8;-2,6]) en passant de 74,8 \pm 7,9% à 67,6 \pm 12,3%.

Tous les patients ont amélioré leur masse maigre appendiculaire avec une prise moyenne de 3,4 kg (IC95% [2,2; 4,5], p= 0,005). Ainsi, un an après la pose du TIPS, aucun patient ne présentait un index de masse squelettique < -2 DS par rapport à la médiane pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique alors que cela concernait 3/12 patients en pré-TIPS (163).

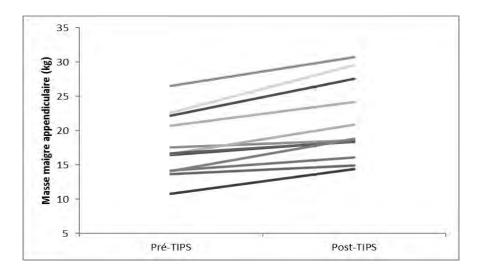


Figure 12. Effet du TIPS à un an sur la masse maigre appendiculaire

Au contraire, la masse maigre du tronc a diminué en moyenne de -2,5 kg (IC95% [-4,7; -0,3]).

Ainsi, nous observons des disparités importantes concernant l'évolution de la masse maigre. Si, au total, la variation absolue parait modeste (+ 1 kg), la mise en place du TIPS semble s'accompagner de modifications très significatives dépendant du compartiment corporel : diminution de 2,5 Kg de la masse maigre tronculaire et augmentation de 3,4 kg de la masse maigre appendiculaire.

DISCUSSION

Description de la population totale/ Caractéristiques initiales des patients

L'objectif principal de notre travail était de déterminer l'évolution pondérale un an après pose de TIPS chez les patients cirrhotiques. En effet, selon l'impression clinique des soignants, la majorité des patients semblait reprendre rapidement du poids et cette reprise semblait se faire pour beaucoup d'entre eux dans des proportions excessives.

Nous avons mené notre étude dans des conditions de pratique courante. D'une part, notre population est représentative des patients cirrhotiques pouvant bénéficier de la pose d'un TIPS. D'autre part, la fréquence de suivi des patients est proche de ce qui est réalisé habituellement.

Dans cette étude rétrospective, nous avons montré que la pose de TIPS s'accompagne effectivement d'une augmentation pondérale et probablement d'une amélioration de l'état nutritionnel. Cette évolution pondérale positive n'est pas liée à la persistance d'une rétention hydro-sodée (pas de différence dans la proportion de patients présentant une ascite modérée à 12 mois post-TIPS entre les trois groupes de profil d'évolution pondérale distincts).

Nos résultats sont en accord avec les observations préalables de Trotter et al (150), Plauth et al (151) et Holland Fisher et al (164). Dans ces trois travaux, une prise pondérale moyenne de 5,5 à 8 kg est observée à moyen terme (6 à 12 mois). En revanche, deux études ne retrouvaient pas d'augmentation du poids corporel et de l'IMC après pose de TIPS pour des durées de suivi similaires (12 mois)(152,153). Cette discordance est surprenante. Elle pourrait être liée à des populations aux caractéristiques initiales un peu différentes à l'inclusion. Par exemple, les données anthropométriques initiales montrent une corpulence moyenne de 26,2 \pm 5,8 kg dans le cadre de l'étude de Montomoli et al vs 24,1 \pm 4,3 kg dans notre étude (152). Elle pourrait être liée à un faible effectif dans le cadre de l'étude d'Allard et al, 11 patients seulement vs 50 dans notre étude (153).

Il est important de souligner que notre population d'étude présente des caractéristiques biocliniques à l'inclusion similaires à celles des populations de patients cirrhotiques inclus dans la plupart des travaux ayant porté sur les modifications métaboliques après pose de TIPS. Dans ces mêmes études, l'indication de la pose du TIPS est majoritairement représentée par une ascite réfractaire, comme dans notre étude.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une analyse rétrospective à partir des données collectées dans 2 études dont l'objectif primaire n'était pas d'observer l'évolution pondérale ou métabolique. Sur l'ensemble des 116 patients inclus dans les 2 études initiales, notre critère principal n'a pas pu être évalué que chez 50 patients en raison des données manquantes et des doublons, ayant pour conséquence une baisse de

la puissance statistique, en particulier pour les analyses en sous-groupes. Enfin nous avons été confrontés à un biais de mesure concernant l'évaluation du poids corporel avant la pose de TIPS (visite d'inclusion) alors qu'il constitue la base dans l'évaluation du critère primaire. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'induire ce biais de mesure :

- Le matériel utilisé : la balance utilisée par l'examinateur peut être différente en fonction du lieu dans lequel s'est déroulée l'inclusion (secteur de recherche clinique vs secteur d'hospitalisation conventionnelle).
- Les conditions physiologiques de pesée (horaire, présentation vestimentaire, avant/après réalisation éventuelles des besoins physiologiques, avant/après prise de boisson ou prise alimentaire)
- L'ascite qui peut-être de volume variable selon que le patient ait bénéficié d'une ponction d'ascite plus ou moins récente.
- L'absence éventuelle de mesure et la référence à un poids mesuré à l'entrée dans le service clinique ou bien rapporté par le patient.

Cependant, nous avons essayé de limiter ce biais en considérant la variation pondérale relative (exprimée par rapport au poids initial) que la variation pondérale absolue. De plus, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au groupe de patients ayant une « Reprise pondérale importante » dans lequel ce biais de mesure peut être considéré comme ayant un impact moins prononcé.

En outre, nous avons pu constater que, contrairement à l'impression clinique, 40% des patients n'avaient pas repris de poids au cours du suivi, tandis que 10% avaient repris du poids de façon modérée et 40% avaient repris du poids de façon importante. Parmi ces derniers, 5/19 avaient une corpulence normale à 1 an (deux d'entre eux présentaient une insuffisance pondérale initialement), 6/19 étaient en surpoids et 8/19 étaient obèses (alors qu'un seul d'entre eux était obèse initialement). Cette hétérogénéité dans la réponse pondérale traduit probablement des profils cliniques d'évolution différente et/ou des statuts nutritionnels différents qui pourraient être classés de la façon suivante :

- Reprise de poids pour atteindre un « poids de sécurité ».
- Reprise de poids afin de retrouver leur poids de forme (poids avant que la cirrhose ne soit trop évolutive) : nous pourrions parler de « pondérostat ».
- Reprise de poids excessive

Les mécanismes permettant d'expliquer cette hétérogénéité sont probablement complexes.

Plusieurs auteurs considèrent que le TIPS pourrait avoir un rôle « anabolique ». La pose de TIPS pourrait s'accompagner d'une balance énergétique positive. Les apports protido-énergétiques seraient augmentés, même si les résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre : Plauth *et* al (151) retrouvent une augmentation des apports protido-énergétiques alors que Allard *et* al (153) retrouvent une tendance à une augmentation des apports énergétiques sans modification des apports protidiques, enfin Holland-Fisher *et* al (154) ne

retrouve pas de modification. En outre, les nutriments pourraient être mieux absorbés du fait de l'amélioration de la perméabilité intestinale (165,166). Parallèlement, la pose de TIPS s'accompagnerait d'une diminution du catabolisme liée, d'une part à une diminution des évènements stressants (rupture de VO et péritonites) (144), et d'autre part à une réduction de l'ascite qui est associée à une augmentation de la DER (167).

Facteurs prédictifs de l'évolution pondérale

Nous n'avons identifié qu'un seul facteur prédictif associé à une moindre reprise pondérale : la MFA. Ainsi, une adiposité squelettique élevée avant la pose de TIPS serait prédictive d'une moindre variation pondérale après la pose de TIPS. Cependant ce résultat est à interpréter avec prudence compte tenu du nombre de données manquantes initiales (14%), de l'hétérogénéité de la population initiale au vu de ce paramètre anthropométrique (différence statistique entre les deux groupes EHC/EHM et NCT00222014 à l'inclusion) et de la multiplication des facteurs et des tests statistiques qui peut aboutir à des résultats n'ayant pas de pertinence clinique.

En effet, il existe une hétérogénéité importante dans notre population initiale avant la pose de TIPS, particulièrement au vu du poids et des paramètres nutritionnels, qui est masquée par les moyennes mais perçue en considérant l'écart-type. De plus, la méthodologie de notre étude restrospective augmente cette hétérogénéité des résultats car les patients sont inclus dans des protocoles cliniques qui n'avaient pas été conçus avec pour objectif de s'intéresser à l'état nutritionnel. Ainsi, tous les patients retenus pour notre étude ont été considérés quel que soit leur état nutritionnel initial.

Évolution de l'état nutritionnel et du métabolisme glucido-lipidique.

Nous avons observé que l'augmentation du poids corporel était associée à une augmentation de la masse grasse ainsi qu'à une augmentation de la masse musculaire et de la force musculaire. Plauth *et* al avaient retrouvé également une amélioration du MMA ainsi qu'un maintien de la MFA six mois après pose de TIPS (151). En revanche, Allard *et* al n'avaient pas retrouvé d'amélioration de la force musculaire évaluée au niveau du muscle adducteur du pouce douze mois après pose de TIPS (153). Cette discordance est peut-être liée au mode d'évaluation, méthode de stimulation électrique dans l'étude d'Allard et al et méthode manuelle autonome dans notre étude.

Cependant, nos résultats sont à interpréter en tenant du compte de la proportion élevée de données manquantes concernant l'évaluation des paramètres anthropométriques : plis cutanés et grip test.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu suivre l'évolution de la masse grasse abdominale pour deux raisons. D'une part, alors que le tour de taille apparait comme un paramètre important pour évaluer l'adiposité (particulièrement la répartition androïde) il est très difficile de l'évaluer de façon fiable et reproductible compte tenu de l'ascite. D'autre part, nous avions 40% de DM concernant ce paramètre à l'inclusion.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de modification de l'albuminémie. Ce résultat n'est pas si surprenant dans la mesure où une seule étude a rapporté une discrète élévation de l'albuminémie sans que sa concentration ne se normalise pour autant (147). Les autres protéines nutritionnelles et de l'inflammation (pré-albuminémie, RBP et transferrinémie, CRP) ne sont pas non plus modifiées au décours de la pose du TIPS, à l'exception de l'orosomucoïde dont les taux plasmatiques sont considérablement diminués. Il s'agit d'une protéine de la phase aigüe de l'inflammation, marqueur d'une inflammation chronique de bas grade. Elle est abaissée dans les insuffisances hépato-cellulaires alors qu'elle est au contraire élevée en cas de malnutrition liée à des maladies chroniques. Des taux élevés constituent un facteur prédictif de mauvais pronostic dans les insuffisances cardiaques (168) et de complications micro et macro-vasculaires dans le diabète (169). Nous avons formulé l'hypothèse qu'une diminution de l'orosomucoïde pourrait traduire d'une part une amélioration du statut nutritionnel et d'autre part une diminution voire une résolution de l'inflammation chronique de bas grade associée à la cirrhose. Cependant, ces résultats doivent être confirmés sur une étude de plus large effectif car le bilan nutritionnel n'était ici disponible que pour la moitié des patients.

Le rôle de l'insuline et de l'IGF-1 comme potentiels facteurs anaboliques avait été évoqué par plusieurs auteurs. Dans la plupart des études (cf 1ère partie de la thèse), la pose de TIPS s'accompagne d'une augmentation de l'insulinémie systémique et de l'index d'insulinorésistance HOMA-IR alors que d'autres paramètres témoignant de l'équilibre glycémique ne sont pas modifiés (glycémie à jeun, pro-insuline, c-peptide, HbA1c, fructosamine et glycémie 2 heures après HGPO).

Afin d'étudier l'impact de la pose du TIPS sur le métabolisme glucidique, nous avons choisi de séparer notre population en trois groupes en fonction de leur statut glycémique initial, sujets normo-glycémiques vs pré-diabétiques vs diabétiques. Cette stratégie pourrait expliquer que certains de nos résultats soient différents de ceux observés dans les études antérieures qui ne précisaient (149,152,157) ni ne différenciaient le statut glycémique initial (156).

Tout d'abord, nous avons retrouvé une augmentation statistiquement significative de la glycémie à jeun de 0,55 ± 0,69 mmol/l dans la sous-population de patients normo-glycémiques, ce qui n'avait jamais été observé auparavant, probablement du fait d'un effectif important dans notre étude. Bien que cette augmentation n'apparaisse pas comme cliniquement très pertinente (du fait de sa faible ampleur et que la glycémie moyenne du groupe reste dans les valeurs considérées comme normales), elle pourrait refléter la

détérioration glycémique survenue chez 8/24 sujets, soit un tiers des patients. En effet, nous avons observé une glycémie pathologique à 12 mois post-TIPS faisant évoquer le diagnostic de diabète chez 2 d'entre eux et de pré-diabète chez 6 d'entre eux.

En revanche, comme dans les travaux antérieurs (149,152,154,156,157), nous avons retrouvé dans notre travail une augmentation de l'insulinémie et de l'index d'insulinorésistance HOMA-IR, celle-ci étant d'avantage marquée dans le groupe de patients normoglycémiques que dans le groupe de patients pré-diabétiques. Cependant, contrairement à nos attentes, ces variations n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique. Cela pourrait s'expliquer par un nombre de données manquantes élevé (évaluation de l'insulinémie de façon comparative chez 19/34 (79%) des patients normoglycémiques et 4/7 (57%) des patients pré-diabétiques) d'une part et par une très grande variabilité dans les valeurs d'insulinémie (écarts-type importants) d'autre part. En outre, cette tendance à l'augmentation de l'insulinémie et du HOMA-IR avec des valeurs parfois très élevées, pourrait être une conséquence directe du TIPS qui majore artificiellement le shunt porto-systémique présent dans la cirrhose compliqué d'hypertension portale et entrainerait une diminution encore plus marquée de la clairance hépatique de l'insuline.

Chez les patients diabétiques non insulino-traités, nous n'avons observé de modification ni de la glycémie à jeun ni de l'insulinémie et du HOMA-IR. En outre, il se pourrait qu'il y ait une tendance à la diminution de l'insulinémie et du HOMA-IR mais cette observation est formulée avec prudence compte tenu du nombre de données manquantes élevé (29%) et de la grande variabilité des valeurs. Cette évolution pourrait s'expliquée par une « balance insulinique » négative avec une diminution de la production d'insuline pancréatique (évolution naturelle ou iatrogène (liée au TIPS) ?) plus marquée que l'éventuelle diminution de la clairance hépatique du TIPS.

En outre, l'ensemble de nos résultats sont à interpréter avec prudence car bien que nous ayons cherché à classifier le statut glycémique des patients n'ayant pas été codés diabétiques par l'expérimentateur en se basant sur la glycémie veineuse à jeun à l'inclusion (selon les Recommandations ADA 2014(161)) nous ne disposions pas d'une 2ème valeur de glycémie veineuse à jeun ou des résultats d'une HGPO permettant d'affirmer leur statut glycémique. Ainsi, nous ne pouvons pas exclure que certains patients aient été mal classés.

Au vu de l'ensemble de ces éléments nous ne pouvons conclure définitivement ni sur le potentiel rôle anabolique de l'insuline ni sur la modification de l'insulinorésistance après pose de TIPS. Cependant, d'après les résultats obtenus par DEXA, il pourrait peut-être exister un lien entre l'augmentation de l'insulinémie, l'augmentation de l'adiposité et modifications de l'insulinorésistance. Une étude sur un effectif plus large avec une analyse exhaustive des hormones impliquées dans le métabolisme glucidique ainsi que des études omiques à partir de biopsies de tissu adipeux pourraient peut-être permettre d'explorer ce lien. Par exemple, il serait intéressant de voir si le niveau d'expression d'ARNm des facteurs impliqués dans la lipogenèse est modifié par la pose du TIPS, et, si oui s'il existe une corrélation avec les

modifications de l'insulinémie. Par ailleurs, l'impact de la pose du TIPS sur l'insulinorésistance pourrait être évalué en confrontant l'étude du niveau d'expression d'ARNm des facteurs impliqués dans la transduction du signal insulinique (comme le transporteur de glucose insulinodépendant GLUT4 (*GLUT4* ARNm)) et les variations d'insulinémie avant et après pose de TIPS.

Le rôle de l'IGF-1 n'a pas pu être étudié dans notre étude car la concentration circulante de ce facteur de croissance n'a pas été mesurée. Holland fischer et al n'ont pas retrouvé de changements plasmatiques du système GH/IGF1/IGFBP après pose de TIPS et n'ont pas pu conclure sur le rôle potentiel anabolique de l'IGF-1 (154). Cependant, ils ont évoqué la possibilité de variations de la sécrétion tissulaire locale d'IGF-1 et d'un effet autocrine/paracrine non quantifiable par la mesure des paramètres systémiques.

Les modifications du métabolisme lipidique associées à la pose de TIPS n'avaient jamais été étudiées auparavant. Avant la pose de TIPS, les patients présentaient une hypocholestérolémie totale ainsi que des taux bas de LDL et de HDL alors que les triglycérides étaient dans les normes. Ces résultats sont concordants avec les données publiées dans la littérature (99). Après pose de TIPS, nous avons pu observer une diminution considérable du cholestérol total liée à la diminution du LDL. Cette diminution isolée du LDL sans modification des autres paramètres VLDL et HDL est surprenante car leur métabolisme est étroitement lié. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et de déterminer les facteurs favorisant la diminution des particules LDL: diminution de leur formation à partir des VLDL ou augmentation de leur dégradation au niveau hépatique en raison d'anomalies quantitatives et qualitatives dans leur composition.

Evolution de la composition corporelle évaluée par DEXA à 1 an post TIPS.

Poids corporel et corpulence

L'étude de la composition corporelle chez 12 patients nous a permis de mieux caractériser les conséquences de la pose du TIPS. Dans ce sous-groupe ayant bénéficié d'un examen DEXA, la majorité des patients reprenaient du poids. Cependant, nous avons identifié deux profils d'évolution pondérale différents : un tiers des patients avaient stabilisé leur poids en conservant la même répartition en termes de composition corporelle alors que deux tiers des patients avaient augmenté leur poids au profit de la masse grasse.

D'après nos résultats, deux éléments majeurs vont participer à « l'impression clinique » de reprise pondérale importante des patients après pose de TIPS. D'une part, de manière surprenante, 90% de la reprise pondérale se fait sous forme de masse grasse ce qui entraine une modification profonde de l'image corporelle des patients. D'autre part, dans cette étude, 2/3 des patients augmentent leur masse grasse tronculaire et peut-être en raison d'une « déformation professionnelle » le soignant a tendance à être focalisé sur le tronc

(puisque l'obésité androïde constitue un facteur de risque reconnu des maladies cardiométaboliques). Ainsi, l'augmentation de la masse grasse et sa répartition tronculaire interpellent plus qu'une augmentation de la masse maigre appendiculaire, d'autant qu'elle concerne les membres supérieurs et inférieurs et l'ensemble des patients.

La principale limite de cette sous-étude est représentée par le faible effectif de patients. En effet, contrairement à nos attentes, seulement douze patients avaient bénéficié d'une évaluation de la composition corporelle par DEXA avant et après la pose du TIPS. Nous n'avons pu faire qu'une analyse descriptive et nous n'avons pas pu identifier de facteur prédictif de reprise pondérale et de reprise excessive de MG. En effet, l'identification de facteurs prédictifs aurait pu nous permettre de proposer aux sujets exposés une stratégie de prévention reposant sur une prise en charge diététique et un programme d'activité physique plus adaptés. Il nous semble difficile de généraliser nos résultats car, même si les patients ne semblent pas statistiquement différents de l'ensemble de la cohorte (50 patients) au vu des principaux paramètres biocliniques, ils ne représentent que 20% de cette cohorte.

Masse grasse

Dans notre étude, deux tiers des patients ont augmenté leur masse grasse tant au niveau des membres qu'au niveau tronculaire. Ces résultats sont concordants avec l'étude menée par Allard *et* al (153). Par contre, Montomoli *et* al (152) n'avait pas retrouvé de variation de la masse grasse totale évaluée par impédancemétrie et Tsien *et* al (155) avait au contraire retrouvé une diminution de la masse grasse viscérale évaluée par tomodensitométrie. Nos résultats peuvent être expliqués par différents facteurs :

- Hétérogénéité d'évolution de la masse grasse au sein de notre population,
- Un faible effectif peut-être non représentatif de l'ensemble de la population étudiée.
- Des différences en termes de composition corporelle avant pose de TIPS d'une population d'étude à l'autre. Dans l'étude de Montomoli et al (152) les patients présentaient une adiposité moyenne initiale plus élevé que dans notre population (29,4 \pm 7,7% vs 22,1 \pm 8,5%) et peut être équivalente à l'adiposité moyenne post-TIPS des patients inclus dans notre étude (29,4 \pm 7,7% vs 30,0 \pm 13,1%).
- Une modification de la répartition de la masse grasse après pose de TIPS : évolution différente en fonction de la région corporelle évaluée. Dans l'étude de Tsien *et* al (155), 17/57 patients avaient bénéficié d'une évaluation de l'évolution du volume de tissu adipeux viscéral (TAV) et sous-cutané (TASC) ; alors que le volume de TAV était diminué, celui du TASC était augmenté.
- Des méthodes d'évaluation de la masse grasse différentes.

Les variations de masse grasse pouvaient être séparées en de deux types de profil évolutifs. Certains patients avaient une adiposité dans les normes basses (< -1 DS) en pré-TIPS et reprenaient de la MG dans des proportions restant inférieures aux valeurs médianes au vu du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique. D'autres patients, en revanche, avaient une MG

considérée dans les valeurs basse ou médiane en pré-TIPS et celle-ci augmente pour se retrouver dans les normes hautes (entre +1 et + 2 DS) après la pose du TIPS (163).

Masse maigre

Dans notre étude, tous les patients ont amélioré leur masse musculaire appendiculaire squelettique alors que la masse maigre est globalement restée stable. Ces résultats sont pour partie en désaccord avec la littérature. Plauth *et* al, Holland Fischer *et* al, Montomoli *et* al et Thomsen *et* al ont retrouvé une amélioration de la masse non grasse représentée par la masse cellulaire active ou masse maigre sèche évaluée par impédancemétrie (BIA) (120,149,152,154,170). L'absence d'amélioration de la masse maigre peut s'expliquer par plusieurs éléments :

- Hétérogénéité importante de l'évolution de la masse maigre totale : la moitié des patients augmentaient leur masse maigre totale.
- Diminution de la masse maigre tronculaire pouvant traduire une amélioration de l'ascite.
- Discordance entre les méthodes d'évaluation de la masse non grasse : DEXA vs BIA. En effet, la BIA est considérée comme une méthode imprécise pour évaluer la masse non grasse (148,171), et ce d'autant plus en présence d'une ascite (172).

Montomoli et al ainsi que Tsien et al ont retrouvé une amélioration de la masse musculaire totale ou au niveau des muscles dorso-lombaires (muscles psoas et para-spinaux) évaluées respectivement par impédancemétrie et tomodensitométrie, ce qui concorde avec nos résultats (152,155). Cette augmentation de la masse musculaire appendiculaire squelettique est en faveur d'une amélioration globale de leur état de santé pouvant être en lien avec une reprise d'une activité physique d'intensité légère à modérée en rapport avec les activités de la vie quotidienne et probablement lié à une balance protéino-énergétique positive.

Avantages et inconvénients de la DEXA

Nous avons cherché à savoir dans quelle mesure la DEXA pouvait être utilisée pour évaluer la composition corporelle du patient cirrhotique. Il s'agit d'une méthode peu irradiante, de réalisation rapide et reproductive, largement utilisée en pratique courante. Elle repose sur un modèle à 3 compartiments : contenu minéral osseux (CMO), masse grasse et masse non grasse. La masse non grasse rassemble la masse maigre (muscles, viscères, cerveau, poumons) et l'eau extra cellulaire (plasma et liquide interstitiel (ascite, épanchement pleural et cardiaque)). Strauss et al ont comparé plusieurs méthodes d'évaluation de la composition corporelle chez le patient cirrhotique (dont l'impédancemétrie multifréquence et la DEXA) par rapport à une méthode de référence basée sur l'activation neutronique (173). La DEXA apparaissait comme la technique la plus fiable pour évaluer la masse grasse et la masse non grasse, même si elle sous estimait un peu la FFM (-0,2 kg en moyenne) et surestimait un peu la FM (+0,8 kg en moyenne). Aloia et al retrouvaient des résultats similaires (174). De plus, il existe une bonne corrélation entre la DEXA et les méthodes anthropométriques (plis

cutanés) pour l'estimation de la masse grasse (175,176). Cependant, d'autres auteurs considèrent que la DEXA n'est pas adaptée à l'évaluation corporelle du patient cirrhotique ascitique car elle ne permet pas de caractériser la masse non grasse (c'est-à-dire, de faire la part entre les muscles et les organes qui constituent la masse cellulaire active et l'eau extracellulaire (en particulier l'ascite)(177,178). En effet la présence d'ascite, modifie la diffusion des rayons X à travers le corps.

En outre la DEXA est intéressante car elle permet d'évaluer des index tel que l'index de masse non grasse et l'index de masse maigre appendiculaire, l'un constituant un facteur prédictif d'encéphalopathie hépatique s'il est diminué, l'autre permettant de faire le diagnostic de sarcopénie (179). En outre, cela n'était pas notre objectif ici mais elle permet d'évaluer la densité minérale osseuse, fréquemment diminuée dans la population des patients cirrhotiques.

Par ailleurs, nous avons évoqué la possibilité de combiner l'étude de la DEXA à l'étude des données d'imagerie (TDM et IRM). En effet, l'évaluation de la masse musculaire a fait l'objet d'un intérêt particulier chez les cirrhotiques bénéficiant d'une transplantation hépatique. L'évaluation de la masse maigre grâce à des techniques d'imagerie telles que l'IRM ou la TDM ont montré que la sarcopénie constituait un facteur de risque d'échec de la transplantation. Cependant, le recours à ces techniques ne semble pas très pertinent pour évaluer la masse grasse en raison d'une variabilité intra-patient liée au niveau anatomique de coupe analysée et au volume des anses intestinales du patient qui constitue un facteur confondant (cf protocole clinique mené au sein du service de Diabétologie).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le TIPS a montré un impact bénéfique sur l'ascite réfractaire, les complications de l'hypertension portale, la qualité de vie, et plus récemment sur la survie des patients cirrhotiques. Il pourrait également permettre une amélioration du statut nutritionnel contribuant à un allongement de la survie.

Au-delà d'une amélioration de leur état de santé, l'impression clinique au cours du suivi associait une augmentation rapide et démesurée de leur corpulence caractérisée par un excès d'adiposité.

L'objectif de notre étude était de déterminer si la pose de TIPS s'accompagnait à moyen terme d'une évolution pondérale positive et d'une modification de la composition corporelle.

Pour la 1^{ère} fois à notre connaissance nous avons pu évaluer l'évolution pondérale un an après pose de TIPS dans une cohorte de large effectif et l'évolution de la composition corporelle grâce à la DEXA.

Nous avons montré que le TIPS avait un effet anabolique. Il est associé à une prise de poids chez deux tiers des patients représentant en moyenne 10% du poids corporel. Certains d'entre eux modifient profondément leur corpulence puisqu'ils reprennent plus de 15% voire 20% de leur poids initial et se retrouvent en surpoids ou en obésité. De façon étonnante, le poids repris semble (sur 12 observations) constitué à 90% de masse grasse. L'impression clinique est donc confirmée par les faits observés dans le cadre de notre étude. Cependant, nous n'avons pas identifié de facteur prédictif robuste de reprise pondérale parfois excessive qui aurait pu nous permettre de repérer et de mieux prendre en charge ces patients.

En ce qui concerne la masse maigre, à partir des données anthropométriques et de DEXA nous avons constaté que la majorité des patients amélioraient leur masse musculaire et leur force musculaire ce qui contribue probablement à l'amélioration de leur qualité de vie.

Enfin, notre travail nous a permis de tirer quelques enseignements importants pour la poursuite des efforts de recherche dans ce champ thématique. Si nous souhaitons évaluer plus précisément l'évolution nutritionnelle après pose de TIPS il est nécessaire d'être d'avantage rigoureux dans la méthodologie :

- Mesure du poids fiable, qui doit être réalisé dans des conditions standardisées et reproductibles : ne pas tenir compte du poids rapporté, mesure sur la même balance pour tous les patients, toujours après ponction d'ascite.
- Bilan biologique exhaustif réalisé à jeun.
- Critères d'inclusion précis permettant une analyse plus précise ou éventuellement en sous-groupe (exemple : patients sarcopéniques uniquement et/ou patients obèses...)
 afin de limiter l'hétérogénéité.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail d'évaluation de la composition corporelle par DEXA de façon prospective avec un effectif plus important afin de confirmer ou d'infirmer nos résultats. De plus, cela permettra peut-être d'identifier des facteurs prédictifs de prise de masse grasse excessive conduisant à une obésité compliquée. Il faudra ensuite déterminer quelle est la place de la DEXA en pratique courante : constitue-t-elle un élément diagnostic supplémentaire par rapport aux données anthropométriques et biologiques/biocliniques ? Apporte-t-elle des éléments spécifiques contribuant à l'orientation de la prise en charge hygiéno-diététique et/ou au suivi ?

Par ailleurs, peu de mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une augmentation pondérale ont été identifiés et explicités. Des études supplémentaires prospectives et spécifiques sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes connus et peut être d'en découvrir/identifier d'autres. Par exemple, nos résultats suggèrent que le TIPS pourrait permettre de diminuer l'état d'inflammation chronique de bas grade comme en témoigne la diminution de l'orosomucoïde. De plus, des études récentes ont souligné le rôle des hépatokines dans le métabolisme des glucides et des lipides ainsi que dans la physiopatholgie du diabète et des maladies cardiovasculaires. L'étude de la modification du profil des hépatokines après pose de TIPS pourrait être intéressante.

En outre, notre travail suggère que la pose de TIPS s'accompagne de modification du métabolisme glucidique avec une élévation de la glycémie à jeun, une augmentation de l'insulinémie et de l'insulinorésistance, plus marquée dans le groupe de patients considérés comme normoglycémiques à l'inclusion. Ces résultats doivent être confirmés dans une plus large cohorte, avec une caractérisation plus fine du métabolisme glucidique et une analyse séparée en fonction de leur statut glycémique initial. Cela pourrait permettre d'identifier les patients les plus à risque de présenté un diabète et de les prendre en charge précocement.

Enfin, il apparait nécessaire de poursuivre et évaluer à long terme ces patients afin de répondre à plusieurs questions. Quelle est leur évolution pondérale à plus long terme : stabilisation, poursuite de l'augmentation ou perte ? Le profil d'évolution pondérale dans l'année suivant la pose de TIPS constitue-t-il un facteur déterminant l'augmentation de la survie et/ou de la qualité de vie ? En d'autres termes : le surpoids ou l'obésité pourraient-ils constituer un facteur de risque de mortalité?

Au total, une meilleure connaissance du profil d'évolution pondérale et de changements de composition corporelle après pose de TIPS devrait permettre d'améliorer leur prise en charge et leur suivi. L'objectif étant d'améliorer leur état nutritionnel et de lutter contre la sarcopénie afin d'obtenir une bonne qualité de vie et une amélioration de leur survie.

Chaf de service

TSA 50032 - 31669 TOULOUSE Codex 9 Tél. 05 61 32 30 18

raisis - Fodial Renguell

le Privident de pry

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Lévy P. Hépato-gastro-entérologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
- Guide Médecin_Cirrhoses_final Web Novembre 2008 guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf [Internet]. Available from:
 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008 11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf
- 3. GUIDE SMACDAM lap_ald_6_cirrhoses_final.pdf [Internet]. Available from: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/lap_ald_6_cirrhoses_final.pdf
- 4. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. Clin Liver Dis. 2012 Feb;16(1):95–131.
- 5. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. Arq Gastroenterol. 2006 Dec;43(4):269–74.
- 6. Campillo B, Richardet J-P, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2003 Jun;19(6):515–21.
- 7. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. J Clin Gastroenterol. 2002 Dec;35(5):391–7.
- 8. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2001 Sep;17(9):761–5.
- 9. Müller MJ. Malnutrition in cirrhosis. J Hepatol. 1995;23 Suppl 1:31–5.
- 10. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. Clin Investig. 1992 Jun;70(6):478–86.
- 11. McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. Semin Liver Dis. 1991 Nov;11(4):265–77.
- 12. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. J Hepatol. 1994 Sep;21(3):317–25.
- 13. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Touslon Davisson Correia MI. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. Nutr Hosp. 2013 Jun;28(3):914–9.
- 14. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2015 Apr;47(4):309–14.

- 15. Sasidharan M, Nistala S, Narendhran RT, Murugesh M, Bhatia SJ, Rathi PM. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found. 2012 Dec;33(4):257–64.
- 16. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. Hepatol Baltim Md. 1997 Mar;25(3):652–7.
- 17. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2015 Jan;31(1):193–9.
- 18. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2012 Feb;10(2):166–173, 173.e1.
- 19. Thandassery RB, Montano-Loza AJ. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2016 Jun;14(2):257–73.
- 20. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. J Hepatol. 1997 Jul;27(1):239–47.
- 21. Romiti A, Merli M, Martorano M, Parrilli G, Martino F, Riggio O, et al. Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol. 1990 Jun;22(3):118–23.
- 22. Kalaitzakis E, Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson E. Role of gastric sensorimotor dysfunction in gastrointestinal symptoms and energy intake in liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 2007 Feb;42(2):237–46.
- 23. Davidson HI, Richardson R, Sutherland D, Garden OJ. Macronutrient preference, dietary intake, and substrate oxidation among stable cirrhotic patients. Hepatol Baltim Md. 1999 May;29(5):1380–6.
- 24. Ney M, Abraldes JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. 2015 Aug;30(4):530–6.
- 25. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Apr;27(4):813–22.
- 26. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Björnsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):808–15.
- 27. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. Hepatol Baltim Md. 1999 Sep;30(3):655–64.
- 28. Guglielmi F, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). Dig Liver Dis. 2005 Sep;37(9):681–8.

- 29. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. Am J Clin Nutr. 1999 Jun;69(6):1194–201.
- 30. Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Rae P, Garden OJ. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. Am J Clin Nutr. 1999 Feb;69(2):331–7.
- 31. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. Hepatol Baltim Md. 1992 May;15(5):782–94.
- 32. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Widjaja A, Böker KH, et al. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. Gastroenterology. 2000 Dec;119(6):1656–62.
- 33. Knudsen AW, Krag A, Nordgaard-Lassen I, Frandsen E, Tofteng F, Mortensen C, et al. Effect of paracentesis on metabolic activity in patients with advanced cirrhosis and ascites. Scand J Gastroenterol. 2016;51(5):601–9.
- 34. Kalaitzakis E, Sadik R, Holst JJ, Ohman L, Björnsson E. Gut transit is associated with gastrointestinal symptoms and gut hormone profile in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2009 Mar;7(3):346–52.
- 35. Kalaitzakis E, Simrén M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. Scand J Gastroenterol. 2006 Dec;41(12):1464–72.
- 36. Aqel BA, Scolapio JS, Dickson RC, Burton DD, Bouras EP. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2005 Nov;3(11):1095–100.
- 37. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014 Oct 28;20(40):14686–95.
- 38. Huang H, Zhang A, Cao H, Lu H, Wang B, Xie Q, et al. Metabolomic analyses of faeces reveals malabsorption in cirrhotic patients. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2013 Aug;45(8):677–82.
- 39. Dupont B, Eloumou S, Piquet M-A. Nutrition chez le cirrhotique. Post'U FMC-HGE. 2011;17–23
- 40. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jul;11(7):755–9.
- 41. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):27–31.
- 42. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol WJG. 2009 Jan 21;15(3):280–8.
- 43. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Jun;17(6):677–81.

- 44. Shmueli E, Walker M, Alberti G, Record CO. Normal splanchnic but impaired peripheral insulinstimulated glucose uptake in cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1993 Jul;18(1):86–95.
- 45. Kruszynska YT, Meyer-Alber A, Darakhshan F, Home PD, McIntyre N. Metabolic handling of orally administered glucose in cirrhosis. J Clin Invest. 1993 Mar;91(3):1057–66.
- 46. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, Motomura M, Arai K, Matsuhisa M, et al. Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. J Hepatol. 1999 Sep;31(3):469–73.
- 47. Buyse S, Valla D. Perturbations du métabolisme des glucides au cours de la cirrhose : pathogénie, impact pronostique et implications thérapeutiques. Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues0399832000310003266 [Internet]. 2008 Mar 26. Available from: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/130155/resultatrecherche/3
- 48. Taguchi K, Yamanaka-Okumura H, Mizuno A, Nakamura T, Shimada M, Doi T, et al. Insulin resistance as early sign of hepatic dysfunction in liver cirrhosis. J Med Investig JMI. 2014;61(1–2):180–9.
- 49. Marchesini G, Pacini G, Bianchi G, Patrono D, Cobelli C. Glucose disposal, beta-cell secretion, and hepatic insulin extraction in cirrhosis: a minimal model assessment. Gastroenterology. 1990 Dec;99(6):1715–22.
- 50. Selberg O, Burchert W, vd Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. J Clin Invest. 1993 May;91(5):1897–902.
- 51. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1994 Mar;19(3):616–27.
- 52. Cavallo-Perin P, Bruno A, Nuccio P, Goria M, Pagano G, Lenti G. Feedback inhibition of insulin secretion is altered in cirrhosis. J Clin Endocrinol Metab. 1986 Oct;63(4):1023–7.
- 53. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, Bastens BH, Pirotte J, Belaiche J, et al. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Nov;77(5):1263–8.
- 54. Goswami A, Bhargava N, Dadhich S, Kulamarva G. Insulin resistance in euglycemic cirrhosis. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2014;27(3):237–43.
- 55. Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. Gut. 2002 Dec;51(6):870–5.
- 56. Karaca M, Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. EMC Endocrinol Nutr. 2013 Apr;10(2):1–17.
- 57. Portha B. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule B pancréatique. Httpswww-Em-Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesgn10-07597 [Internet]. 2015 Apr 23. Available from: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/10539/resultatrecherche/7
- 58. Kruszynska YT, Ghatei MA, Bloom SR, McIntyre N. Insulin secretion and plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] after oral glucose in cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1995 Apr;21(4):933–41.

- 59. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaudo MC, Strati F, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. Hepatol Baltim Md. 1999 Sep;30(3):649–54.
- 60. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K, et al. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Feb;23(2):244–51.
- 61. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem. 2004 Sep;50(9):1511–25.
- 62. RIGAUD D. Rôle des hormones digestives et adipocytaires dans les troubles du comportement alimentaire. Corresp En MHDN [Internet]. 2014;18(1–2). Available from: http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=28264829
- 63. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. J Hepatol. 2003 Apr;38(4):447–54.
- 64. Santos E, Rodríguez A, Prieto C, Gil MJ, Frühbeck G, Quiroga J, et al. [Factors modulating food intake and energy expenditure prior to liver transplantation]. An Sist Sanit Navar. 2016;39(1):105–14.
- 65. Marchesini G, Bianchi G, Lucidi P, Villanova N, Zoli M, De Feo P. Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver failure. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2136–41.
- 66. Grimaldi A. Traité de diabétologie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009.
- 67. Feng H, Zhang Z, Leng X, Li S, Zhu J, Du R. [Plasma level of glucagon in cirrhotic patients with portal hypertension during operation of portacaval shunts]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1999 Apr;37(4):222–4.
- 68. Yoshida T, Ninomiya K, Matsumoto T, Baatar D, Bandoh T, Kitano S. Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients. Hepatogastroenterology. 1998 Apr;45(20):468–71.
- 69. Lin HC, Yang MC, Hou MC, Lee FY, Huang YT, Lin LF, et al. Hyperglucagonaemia in cirrhotic patients and its relationship to the severity of cirrhosis and haemodynamic values. J Gastroenterol Hepatol. 1996 May;11(5):422–8.
- Roques B, Patouillard B, Barthélémy C, Audigier J-C. Métabolisme des glucides et cirrhose. Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues03998320002508-9781 [Internet].
 2008 Feb 29; Available from: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/98826/resultatrecherche/5
- 71. Shmueli E, Stewart M, Alberti KG, Record CO. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and insulin resistance in cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1994 Feb;19(2):322–8.
- 72. Bassanello M, De Palo EF, Lancerin F, Vitale A, Gatti R, Montin U, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2004 May;10(5):692–8.

- 73. Cuneo RC, Hickman PE, Wallace JD, Teh BT, Ward G, Veldhuis JD, et al. Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Sep;43(3):265–75.
- 74. Roland S, Cohard M, Halimi S, Zarski J-P. Retentissement endocrinologique de l'insuffisance hépatique, conséquences hépatiques des endocrinopathies. Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesfo07-10139 [Internet]. 2015 Apr 22 ; Available from: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/1470/resultatrecherche/9
- 75. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D, et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2001 Aug 1;310(1):31–7.
- 76. Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, et al. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. J Biol Chem. 2001 Jul 13;276(28):25889–93.
- 77. Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. Diabetes Metab Res Rev. 2006 Aug;22(4):274–83.
- 78. Chanson P, Young J. Traité d'endocrinologie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2007.
- 79. Vyzantiadis T, Theodoridou S, Giouleme O, Harsoulis P, Evgenidis N, Vyzantiadis A. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in patients with liver cirrhosis. Hepatogastroenterology. 2003 Jun;50(51):814–6.
- 80. Blomsma MC, de Knegt RJ, Dullaart RP, Jansen PL. Insulin-like growth factor-I in liver cirrhosis. J Hepatol. 1997 Dec;27(6):1133–8.
- 81. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, DeFronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. J Clin Invest. 1991 Aug;88(2):561–70.
- 82. Boudon C, Piotrowski M-P, Leverve X, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M, et al. Traite de nutrition artificielle de l'adulte: Nourrir l'homme malade. [Internet]. New York: Springer; 2007. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7
- 83. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. Hepatol Baltim Md. 1998 Jul;28(1):141–9.
- 84. Ferré P. Action et sécrétion de l'insuline : Double jeu pour les canaux potassiques. médecine/sciences. 2005 Aug;21(8–9):694–6.
- 85. Petersen KF, Krssak M, Navarro V, Chandramouli V, Hundal R, Schumann WC, et al. Contributions of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis to glucose production in cirrhosis. Am J Physiol. 1999 Mar;276(3 Pt 1):E529-535.
- 86. Schneiter P, Gillet M, Chioléro R, Jéquier E, Tappy L. Hepatic nonoxidative disposal of an oral glucose meal in patients with liver cirrhosis. Metabolism. 1999 Oct;48(10):1260–6.
- 87. Sotaniemi EA, Keinänen K, Lahtela JT, Arranto AJ, Kairaluoma M. Carbohydrate intolerance associated with reduced hepatic glucose phosphorylating and releasing enzyme activities and peripheral insulin resistance in alcoholics with liver cirrhosis. J Hepatol. 1985;1(3):277–90.

- 88. Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, Chandramouli V, Schumann WC, Landau BR, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005 Jun;288(6):G1135-1143.
- 89. Jeon HK, Kim MY, Baik SK, Park HJ, Choi H, Park SY, et al. Hepatogenous Diabetes in Cirrhosis Is Related to Portal Pressure and Variceal Hemorrhage. Dig Dis Sci. 2013 Nov;58(11):3335–41.
- 90. Elkrief L, Rautou P-E, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2016 Mar 12;
- 91. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? Liver Int [Internet]. 2016 Dec; Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13337
- 92. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care. 2007 Mar;30(3):734–43.
- 93. El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004 Feb;126(2):460–8.
- 94. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2006 Jan;101(1):70–5.
- 95. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. Diabetes Res Clin Pract. 1990 Jan;8(1):29–36.
- 96. Gentile S, Loguercio C, Marmo R, Carbone L, Del Vecchio Blanco C. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. Diabetes Res Clin Pract. 1993 Nov;22(1):37–44.
- 97. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Zimbalatti D, Boselli ML, Gatti S, et al. Contribution of β-cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. J Hepatol. 2015 Dec;63(6):1484–90.
- 98. Marselli L, De Simone P, Morganti R, Coletti L, Carrai P, Catalano G, et al. Frequency and characteristics of diabetes in 300 pre-liver transplant patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD. 2016 May;26(5):441–2.
- 99. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. Atherosclerosis. 2014 Jan;232(1):99–109.
- 100. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. Arch Intern Med. 1997 Apr 14;157(7):792–6.
- 101. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Cirrhosis Are Associated With Atherogenic Lipoprotein Profile. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):1000–1008.e3.

- 102. Vere CC, Streba CT, Streba L, Rogoveanu I. Lipid serum profile in patients with viral liver cirrhosis. Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent. 2012;21(6):566–8.
- 103. Habib A, Mihas AA, Abou-Assi SG, Williams LM, Gavis E, Pandak WM, et al. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2005 Mar;3(3):286–91.
- 104. Trieb M, Horvath A, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stadlbauer V, Taschler U, et al. Liver disease alters high-density lipoprotein composition, metabolism and function. Biochim Biophys Acta. 2016 Jul;1861(7):630–8.
- 105. Montanari A, Simoni I, Vallisa D, Trifirò A, Colla R, Abbiati R, et al. Free amino acids in plasma and skeletal muscle of patients with liver cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1988 Oct;8(5):1034–9.
- 106. Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jan 9;313(2):405–9.
- 107. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2005 Jul;3(7):705–13.
- 108. Khanna S, Gopalan S. Role of branched-chain amino acids in liver disease: the evidence for and against. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 May;10(3):297–303.
- 109. Diamond FB, Eichler DC, Duckett G, Jorgensen EV, Shulman D, Root AW. Demonstration of a leptin binding factor in human serum. Biochem Biophys Res Commun. 1997 Apr 28;233(3):818–22.
- 110. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. Diabetes. 1996 Nov;45(11):1638–43.
- 111. Brabant G, Horn R, von zur Mühlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. Diabetologia. 2000 Apr;43(4):438–42.
- 112. Henriksen JH, Holst JJ, Møller S, Brinch K, Bendtsen F. Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. Hepatol Baltim Md. 1999 Jun;29(6):1818–24.
- 113. McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology. 1998 Oct;115(4):947–53.
- 114. Shimizu H, Kakizaki S, Tsuchiya T, Nagamine T, Takagi H, Takayama H, et al. An increase of circulating leptin in patients with liver cirrhosis. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 1998 Dec;22(12):1234–8.
- 115. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. Hepatol Baltim Md. 2009 Sep;50(3):957–69.
- 116. Reverchon M, Maillard V, Froment P, Ramé C, Dupont J. Adiponectine et résistine: Un rôle dans les fonctions de reproduction ? médecine/sciences. 2013 Apr;29(4):417–24.

- 117. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, et al. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. J Intern Med. 2005 Sep;258(3):274–80.
- 118. Tacke F, Wüstefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. J Hepatol. 2005 May;42(5):666–73.
- 119. Tietge UJF, Böker KHW, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Jul;287(1):E82-89.
- 120. Thomsen KL, Sandahl TD, Holland-Fischer P, Jessen N, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Changes in adipokines after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt indicate an anabolic shift in metabolism. Clin Nutr Edinb Scotl. 2012 Dec;31(6):940–5.
- 121. Saxena NK, Anania FA. Adipocytokines and hepatic fibrosis. Trends Endocrinol Metab TEM. 2015 Mar;26(3):153–61.
- 122. Buffet C. Prise en charge et surveillance de la cirrhose. Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesfo07-46303 [Internet]. 2010 Mar 15; Available from: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/245958/resultatrecherche/1
- 123. Trinchet J-C, Grando-Lemaire V. [Diagnosis of cirrhosis]. Gastroentérologie Clin Biol. 2004 May;28(5 Suppl):D121-128.
- 124. Poynard T, Barthelemy P, Fratte S, Boudjema K, Doffoel M, Vanlemmens C, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. Lancet. 1994 Aug 20;344(8921):502–7.
- 125. Lebrec D, Moreau R. Prise en charge de l'ascite réfractaire par l'anastomose portosystémique intrahépatique (TIPS). Gastroentérologie Clin Biol. 2008 Aug;32(8–9):717–20.
- 126. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med. 2004 Apr 15;350(16):1646–54.
- 127. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010 Sep;53(3):397–417.
- 128. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatol Baltim Md. 1996 Jan;23(1):164–76.
- 129. Péron J-M, Bureau C, Vinel J-P. [The role of TIPS in the treatment of refractory ascites]. Gastroenterol Clin Biol. 2007 Mar;31(3):341–6.
- 130. Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. Radiology. 1969 Apr;92(5):1112–4.
- 131. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. Gastroenterology. 2004 Feb;126(2):469–75.

- 132. Otal P, Chabbert V, Lagarde S, Zohra-Mokrane F, Bureau C, Vinel J-P, et al. Anastomose portosystémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS). Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesr433-59272 [Internet]. 2013 Aug 21; Available from: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/829247/resultatrecherche/1
- 133. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. Gut. 2010 Jul;59(7):988–1000.
- 134. Thabut, Dominique. Place du TIPS dans l'hémorragie digestive par hypertension portale(HTP) et l'ascite réfractaire. POSTU 2015 [Internet]. 2015 Sep 20; Available from: chrome://zotero/content/tab.xul
- 135. Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2015 Sep 1;63(3):743–52.
- 136. Sanyal AJ. Pros and cons of TIPS for refractory ascites. J Hepatol. 2005 Dec;43(6):924–5.
- 137. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2014 May;60(5):962–8.
- 138. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Hepatol Baltim Md. 1996 May;23(5):1041–6.
- 139. Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. Gut. 1996 Oct;39(4):600–4.
- 140. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. Am J Gastroenterol. 2003 Nov;98(11):2521–7.
- 141. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):78–85.
- 142. Parvinian A, Bui JT, Knuttinen MG, Minocha J, Gaba RC. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of medically refractory ascites. Diagn Interv Radiol. 2014;20(1):58–64.
- 143. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology. 2016 Sep 20;
- 144. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology. 2007 Sep;133(3):825–34.
- 145. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. J Hepatol. 1996 Aug;25(2):135–44.

- 146. Gaba RC, Parvinian A, Casadaban LC, Couture PM, Zivin SP, Lakhoo J, et al. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. Clin Radiol. 2015 May;70(5):e51-57.
- 147. Camci C, Gurakar A, Kanoski M, Sharma S, Kanagala R, Monlux R, et al. Nutritional Effects of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt--an Often Neglected Benefit? 'A Preliminary Report'. J Okla State Med Assoc. 2009 Jan;102(1):10–1.
- 148. Dasarathy J, Alkhouri N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: a critical review of literature. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2011 Oct;31(9):1250–8.
- 149. Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, Tønner-Nielsen D, Mengel A, Schmitz O, et al. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 Aug;299(2):G486-493.
- 150. Trotter JF, Suhocki PV, Rockey DC. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-Pugh score. Am J Gastroenterol. 1998 Oct;93(10):1891–4.
- 151. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol. 2004 Feb;40(2):228–33.
- 152. Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, Grønbaek H, Vilstrup H, Marchesini G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. World J Gastroenterol WJG. 2010 Jan 21;16(3):348–53.
- 153. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2442–7.
- 154. Holland-Fischer P, Vilstrup H, Frystyk J, Nielsen DT, Flyvbjerg A, Grønbaek H. The IGF system after insertion of a transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in patients with liver cirrhosis. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2009 Jun;160(6):957–63.
- 155. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;25(1):85–93.
- 156. Su AP, Cao SS, Le Tian B, Da Zhang Z, Hu WM, Zhang Y, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on glycometabolism in cirrhosis patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Feb;36(1):53–9.
- 157. Kaser S, Föger B, Waldenberger P, Nachbaur K, Propst A, Jaschke W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) augments hyperinsulinemia in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2000 Dec;33(6):902–6.
- 158. Raddatz D, Roßbach C, Buchwald A, Scholz K-H, Ramadori G, Nolte W. Fasting Hyperglucagonemia in Patients with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts (TIPS). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005 May;113(5):268–74.

- 159. Stefánková J, Safka V, Fejfar T, Hůlek P, Dresslerová I, Krajina A. [Effect of transjugular portosystemic shunt on insulin resistance]. Vnitřní Lékařství. 2002 Nov;48(11):1017–24.
- 160. Nolte W, Wirtz M, Rossbach C, Leonhardt U, Buchwald AB, Scholz K-H, et al. TIPS implantation raises leptin levels in patients with liver cirrhosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111(07):435–442.
- 161. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. Diabetes Care. 2014 Jan 1;37(Supplement 1):S14–80.
- 162. Texte final Dénutrition Recommandations.doc denutrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition_recos_2006_09_25__14_20_46_37_5.pdf
- 163. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PloS One. 2009 Sep 15;4(9):e7038.
- 164. Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, Tønner-Nielsen D, Mengel A, Schmitz O, et al. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 Aug;299(2):G486-493.
- 165. Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, Henfridsson P, Bengtsson M, Andersson B, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with cirrhosis: a longitudinal study before and after liver transplantation. Scand J Gastroenterol. 2013 Nov;48(11):1308–16.
- 166. Rikkers LF. Portal hemodynamics, intestinal absorption, and postshunt encephalopathy. Surgery. 1983 Aug;94(2):126–33.
- 167. Dolz C, Raurich JM, Ibáñez J, Obrador A, Marsé P, Gayá J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. Gastroenterology. 1991 Mar;100(3):738–44.
- 168. Kaplan P, Vrtovec B, Jug B. Orosomucoid is an independent predictor of prognosis in chronic heart failure. Wien Klin Wochenschr. 2016 Jul 5;
- 169. El-Beblawy NMS, Andrawes NG, Ismail EAR, Enany BE-S, Abou El-Seoud HS, Erfan MA. Serum and Urinary Orosomucoid in Young Patients With Type 1 Diabetes: A Link Between Inflammation, Microvascular Complications, and Subclinical Atherosclerosis. Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb. 2016 Mar 14;
- 170. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol. 2004 Feb;40(2):228–33.
- 171. Pialoux V, Mischler I, Mounier R, Gachon P, Ritz P, Coudert J, et al. Effect of equilibrated hydration changes on total body water estimates by bioelectrical impedance analysis. Br J Nutr. 2004 Jan;91(1):153–9.
- 172. O'Brien C, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. Int J Sports Med. 2002 Jul;23(5):361–6.

- 173. Strauss BJ, Gibson PR, Stroud DB, Borovnicar DJ, Xiong DW, Keogh J. Total body dual X-ray absorptiometry is a good measure of both fat mass and fat-free mass in liver cirrhosis compared to 'gold-standard' techniques. Melbourne Liver Group. Ann N Y Acad Sci. 2000 May;904:55–62.
- 174. Aloia JF, Vaswani A, Ma R, Flaster E. Comparative study of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1995 Aug;36(8):1392–7.
- 175. Jeong SH, Lee JA, Kim JA, Lee MW, Chae HB, Choi WJ, et al. Assessment of body composition using dual energy x-ray absorptiometry in patients with liver cirrhosis: comparison with anthropometry. Korean J Intern Med. 1999 Jul;14(2):64–71.
- 176. Bramley P, Oldroyd B, Stewart S, Simpson M, Truscott J, Losowsky M, et al. Body composition analysis in liver cirrhosis. The measurement of body fat by dual energy X-ray absorptiometry in comparison to skinfold anthropometry, bioelectrical impedance and total body potassium. Basic Life Sci. 1993;60:211–4.
- 177. Morgan MY, Madden AM. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. Eur J Nucl Med. 1996 Feb;23(2):213–25.
- 178. Madden AM, Morgan MY. The potential role of dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 1997 Jan;13(1):40–5.
- 179. Romeiro FG, Augusti L. Nutritional assessment in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. World J Hepatol. 2015 Dec 28;7(30):2940–54.

BEREND Sarah 2017 TOU3 1532

Etat nutritionnel et troubles métaboliques chez les patients cirrhotiques chroniques : influence de la mise en place d'un TIPS

RESUME EN FRANÇAIS:

L'anastomose portosystémique intrahépatique transjugulaire (TIPS) est une stratégie thérapeutique de référence pour l'ascite réfractaire des cirrhoses hépatiques.

Notre étude rétrospective a évalué l'impact du TIPS sur l'état nutritionnel et métabolique de 50 patients cirrhotiques suivis dans le service d'Hépato-Gastro-Entérologie du CHU de Toulouse.

Un an après pose du TIPS, le poids augmente de 7,6 \pm 8,8 kg (p<0,0001), 38% des patients prenant plus de 15% de leur poids initial. Douze patients ont bénéficié de mesures de composition corporelle (DEXA) montrant que cette prise pondérale se fait surtout au profit de masse grasse (90% contre 10% pour la masse maigre).

Avec une prise pondérale significative chez 60% des patients, hors contexte de surcharge hydro-sodée, le TIPS exerce donc un effet anabolique.

TITRE EN ANGLAIS: Nutritional status and metabolic disorders in cirrhosis: influence of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS: cirrhose hépatique, anastomose portosystémique intrahépatique transjugulaire (TIPS), état nutritionnel, composition corporelle, insulinorésistance, diabète

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Pierre GOURDY